



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 mars 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Audition Extension d'indication : RUBRACA 200 - 250 - 300 mg (rucaparib (camsilate de) (CT-20616) - INTSEL CHIMOS

M. le P^r COCHAT, Président.- On commence par RUBRACA.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour, Messieurs, Mesdames.

M^{me} TUYA.- Juste une précision, nous sommes pas mal puisque nous sommes les détenteurs de l'AMM et nous avons un pouvoir d'Intsel Chimos pour faire l'audition et toutes les discussions HAS.

M. le P^r COCHAT, Président.- En préambule, je voulais vous demander si vous saviez, d'après les transcriptions, que l'expert de notre côté pour RUBRACA avait été Julien Péron ?

M^{me} TUYA.- Oui, tout à fait.

M. le P^r COCHAT, Président.- Vous savez que le Docteur You travaille dans la même équipe ?

M^{me} TUYA.- Oui, c'est venu à notre connaissance.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ça ne vous a pas gênés ?

M^{me} TUYA.- Lorsque nous avons choisi l'expert, je dois dire que nous n'avions pas fait le lien. Et comme nous avons commencé les discussions avec l'expert, nous avons préféré le conserver pour ce passage en commission.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très clairement, je ne vous cache pas que ce n'est confortable ni pour eux, ni pour nous.

M^{me} TUYA.- Je prends le point, je comprends.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je préférerais le dire en dehors du temps qui nous est imparti. On va d'abord écouter la présentation qui va nous être faite par notre chef de produit. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises pour présenter vos données. Ensuite, nous aurons 10 minutes toutes aussi précises pour échanger.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous avez examiné, le 14 février dernier, la demande d'extension d'indication des spécialités RUBRACA à base de rucaparib en comprimés pelliculés dosés à 200, 250 et 300 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, ainsi que sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Le périmètre de l'indication évaluée qui correspond à celui de l'AMM obtenu le 15 novembre, à savoir en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade (stades III et IV de la classification FIGO) avancé, qui sont en réponse complète ou partielle après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne, soit en première ligne du traitement du cancer de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade, quel que

soit le statut mutationnel des gènes impliqués dans la recombinaison homologue HRD.

On parlera de tumeurs HRD ou HRD + pour évoquer une tumeur avec une mutation entraînant une déficience du système de recombinaison homologue, incluant notamment les mutations BRCA et l'instabilité génomique, et de tumeurs HRP ou HRD négative pour désigner une tumeur avec un système de recombinaison homologue fonctionnel. Il est estimé qu'environ 50 % des patientes ont un déficit de la recombinaison homologue (statut HRD) dont la moitié est liée à une mutation germinale ou somatique de BRCA.

Pour cette demande le laboratoire revendiquait un SMR important une ASMR de niveau V et ne sollicite pas d'ISP. Suite à l'examen du dossier, vous avez conclu que le rucaparib apportait, dans cette indication, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie de prise en charge et pas d'ISP.

Le laboratoire Pharma & revient en audition et sollicite pour RUBRACA, au même titre que la spécialité ZEJULA à base de niraparib), une ASA mineure, ASMR IV comme traitement d'entretien de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif.

(stades FIGO III et IV), avancé, qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne.

Pour rappel, la commission avait considéré que RUBRACA n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu, donc une ASMR V, dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 2.2 de l'avis qui vous a été transmis, comprenant le niraparib et l'olaparib à la fois en monothérapie ou en association au bévacizumab.

Ces conclusions reposaient notamment sur différents éléments :

- la démonstration de la supériorité du rucaparib en monothérapie par rapport au placebo ;
- l'absence de supériorité démontrée sur la survie globale dans la sous-population HRD et la population ITT dans une analyse intermédiaire ;
- un recul limité sur l'efficacité ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur les résultats de qualité de vie ;
- le profil de tolérance du rucaparib marqué notamment par une incidence élevée d'événements indésirables de grade supérieur à 3, d'événements indésirables graves et la survenue de syndromes myélodysplasiques et de leucémies aiguës myéloïdes ;
- du contexte de la stratégie actuelle qui compte un traitement à base d'olaparib et bévacizumab disponible qui a démontré un gain de survie globale en traitement

d'entretien chez les patientes ayant une tumeur avec déficience en recombinaison homologue, donc HRD positive, soit une sous-partie de l'indication évaluée aujourd'hui.

Je laisse la parole au laboratoire pour ses revendications et l'audition.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous. Si vous pouvez mettre votre caméra, c'est plus agréable.

M^{me} TUYA.- Bonjour, Monsieur le Président. Mesdames et Messieurs, merci de nous accorder cette audition. Je suis Tania Tuya, en charge de l'accès au marché chez Pharma. Je suis accompagnée aujourd'hui de notre expert, Benoît You, professeur des universités et praticien hospitalier en oncologie médicale, qui exerce aux HCL.

Nous avons sollicité cette audition suite à l'évaluation préliminaire qui a été faite par la commission le 28 février dernier concernant cette extension d'indication du rucaparib en première ligne. Dans son avis préliminaire, comme cela a été dit, la commission a accordé un SMR important et une ASMR V. Nous souhaitons aujourd'hui présenter un éclairage complémentaire concernant le bénéfice du RUBRACA dans cette extension d'indication et nous sollicitons une ASMR IV. Le Professeur You reviendra sur le contexte de la prise en charge en première ligne, sur les caractéristiques des patientes incluses dans l'étude ATHENA, les résultats d'efficacité et de tolérance du RUBRACA qui sont à mettre en perspective par rapport aux alternatives thérapeutiques.

Je laisse la parole au Professeur Benoît You.

M. le P^r YOU.- Je vous remercie de me donner l'opportunité d'évoquer la vision du clinicien sur le positionnement potentiel du rucaparib. Je vais rappeler le contexte parce qu'il est très important pour la suite de la présentation. S'agissant des cancers de l'ovaire de stade III/IV, qui représentent plus de 75 % de nos patientes, la prise en charge repose sur un traitement médico-chirurgical avec trois temps principaux :

- la chirurgie de réduction qui doit être complète pour maximiser le pronostic des patientes ;
- une chimiothérapie adjuvante peropératoire avec carboplatine et paclitaxel ;
- un troisième temps qui est le traitement de maintenance avec le bévacicumab et/ou inhibiteur de PARP.

Avec trois scénarios possibles :

- La chirurgie de cytoréduction première, c'est-à-dire dans le cas où la patiente est opérée d'emblée, on va l'opérer d'emblée ; suivie de la chimiothérapie adjuvante et du traitement de maintenance.

- Les patientes ne sont pas opérables d'emblée parce que la maladie est trop avancée, donc on va commencer par une chimiothérapie première en vue d'une chirurgie d'intervalle.
- La patiente ne sera jamais opérable, elle aura la chimiothérapie suivie du traitement de maintenance.

Il est important de considérer qu'environ 50 % des patientes ont une chirurgie première d'emblée et qu'on caractérise comme maladie à bas risque, ces malades qui peuvent bénéficier d'une chirurgie première complète.

S'agissant du traitement de maintenance, on a deux grandes classes de médicaments :

- le bévacizumab sur la base de deux grands essais, ICON-7 et GOG-0218 qui ont conduit à une ASMR IV en 2016 pour les maladies de stade III ;
- les inhibiteurs de PARP, plusieurs essais cliniques ont en point commun, celui de s'intéresser aux patientes en réponse à une chimiothérapie à base de platine et qui pourront avoir une chirurgie dite de réduction soit première, soit d'intervalle.

Trois essais ont conduit à des ASMR :

- L'étude SOLO-1 a conduit à une ASMR IV pour l'olaparib comparé au placebo chez des patientes porteuses d'une mutation BRCA.
- l'étude PRIMA avait comparé le niraparib versus placebo dans une population de patientes à haut risque de progression. Cela signifie qu'on avait exclu les patientes qui étaient en chirurgie première complète. C'étaient seulement des patientes à haut risque, *all comers*, quel que soit le statut BRCA-HRD. Il a obtenu une ASMR IV en 2021.
- L'étude Padia est un petit peu différente puisque c'était une comparaison olaparib/bévacizumab versus bévacizumab/placebo dans une population *all comers*, quels que soient le statut BRCA-HRD et le résultat de la chirurgie. Il a eu une ASMR III pour une population de stade III mutée BRCA ou HRD positive.

Si on repositionne ATHENA dans ce contexte-là, on est dans des populations de patients de stade III à IV en réponse à un sel de platine et qui, au moment de la maintenance, vont être randomisés entre quatre bras parce qu'on voulait évaluer la place du rucaparib et du nivolumab. S'agissant de la discussion d'aujourd'hui, ce que l'on voit à droite, c'est une comparaison entre rucaparib versus placebo, l'étude ATHENA-MONO dans laquelle on évaluait l'utilité de faire le rucaparib comparé au placebo pour une durée de deux ans. La randomisation était stratifiée sur le statut HRD avec (inaudible son 12, 00'14'07) sur le temps de chirurgie, est-ce qu'il était primaire ou intervallaire, et le statut de la maladie après chimiothérapie.

L'étude a été construite pour répondre à une question de supériorité avec le rucaparib sur placebo en maintenance, avec une puissance de 90 % et avec deux populations, une population d'abord HRD avec un objectif de hazard ratio à 0,45 et un objectif dans une population ITT avec 0,60. C'est important de comprendre sur le plan clinique que c'est une population utile pour nous parce qu'elle correspond à notre routine. Les chirurgies primaires ont été observées chez 50 % des patientes, c'est ce que l'on observe en routine. D'autre part, la chirurgie a pu être complète pour 60 % des patients. C'est également compatible avec ce que l'on a en routine et ça signifie que vous aviez un nombre important de patientes qui étaient en maladie à bas risque, qui avaient pu bénéficier d'une chirurgie première complète. L'autre élément important à noter ici, c'est le statut HRD qui va représenter 50 % des patients, c'est ce que l'on attend. Parmi ces 50 %, 50 % sont liés à une mutation BRCA et 50 % sont liés à d'autres défauts de la recombinaison homologue, qu'on peut identifier par ce statut LOH^{high}, c'est-à-dire une perte d'hétérozygotie.

Les résultats, on les connaît bien. On sait que l'étude est positive pour son critère d'évaluation principal, en haut à gauche pour la population HRD, hazard ratio à 0,41, en bas à droite pour la population globale en ITT. Pour nous, cliniciens, il est plus intéressant de le présenter de cette manière puisque ça correspond à notre routine. Avec trois populations :

- Les deux populations de gauche correspondent à la population HRD positive. 50 % d'entre elles sont des patientes mutées pour BRCA, pour lesquelles il y a le bénéfice maximum du rucaparib, un hazard ratio à 0,41. Les médianes de survie sans progression importantes. C'est compatible avec ce que l'on connaît déjà avec les inhibiteurs de PARP, c'est-à-dire un bénéfice maximum en cas de mutation BRCA.
- Au milieu, c'est la population HRD positive, mais non liée à BRCA. Ce n'est pas BRCA, mais d'autres éléments liés au statut HRD. Là, on voit un hazard ratio à 0,58 et des médianes de survie sans progression très intéressantes, 20 mois contre 9 mois.
- À droite, c'est la population HRP ou HRD négative, dans laquelle on a aussi un bénéfice avec un hazard ratio à 0,65 et des médianes à 12 mois contre 9 mois.

Il est intéressant de noter que ces résultats sont compatibles avec ceux que l'on connaît déjà avec les inhibiteurs de PARP. Ils sont même un peu meilleurs en médiane par rapport à l'étude PRIMA, mais c'est vrai que c'était une population d'un meilleur pronostic.

L'analyse en sous-groupe est intéressante aussi d'un point de vue clinique. La première constatation, c'est que les hazard ratios sont tous situés à gauche de la barre D1, donc l'ensemble des patients bénéficient du rucaparib contre placebo. Mais quand vous regardez le positionnement du hazard ratio, on se rend compte que les patientes qui ont des maladies plutôt volumineuses ou des maladies résiduelles importantes sont celles qui ont le meilleur hazard ratio. Je vous laisse constater, stade IV versus stade III, un hazard ratio à 0,4 contre 0,6. On retrouve cet effet quand la chirurgie était incomplète par rapport à une chirurgie complète, même chose quand la réponse à la chimiothérapie était partielle par rapport à une réponse complète, même chose quand le CA-125 était élevé au moment du début du traitement par rapport à un CA-125 normal. En bas, c'est le résidu de la maladie. Quand on a

une maladie résiduelle au décours du traitement médico-chirurgical, le hazard ratio était plus favorable. À savoir que cet effet est différent de celui que l'on connaît déjà avec les autres inhibiteurs de PARP, dont le maximum de bénéfices est habituellement observé chez les patientes chez qui il n'y avait pas de maladie résiduelle. Le différentiel est intéressant pour nous cliniquement puisque c'est une situation qui arrive régulièrement.

S'agissant de la survie globale, les données ne sont pas matures. Malgré tout, il est intéressant de noter qu'entre 2022 et 2023, on a gagné un peu de maturité et que le hazard ratio s'est amélioré dans le bon sens, puisqu'il est passé de 0,96 à 0,83. On peut voir dans cette courbe de survie que commence à se détacher un effet bénéfique potentiel sur la survie globale. Il faudra un suivi plus long, comme ce qui a été fait pour les autres inhibiteurs de PARP pour vraiment évaluer la survie globale. En tout cas, il y a une tendance plutôt favorable.

En ce qui concerne la tolérance, environ 60 % des patientes ont eu une toxicité de grade ≥ 3 , 64 % des patients ont eu des interruptions de traitement ou des réductions de doses. C'est ce que l'on connaît déjà avec les inhibiteurs de PARP. C'est déjà connu et que c'est même plutôt moins que ce qui est connu. Par exemple avec le niraparib, on est plutôt à des taux de 70 et 80 %. D'ailleurs, la dose d'intensité du rucaparib était plutôt favorable.

Quand on va un peu plus dans le détail des toxicités, on retrouve un effet de classe avec les inhibiteurs de PARP qui est celui d'une toxicité hématologique. Cela porte sur l'anémie, les neutropénies et les thrombopénies. Cependant, à noter que le taux de thrombopénie qui pour nous est l'effet indésirable le plus problématique avec ces inhibiteurs de PARP, on avait 24 % de thrombopénies pour 7 % de grade III/IV. C'est très inférieur. C'est plus de la moitié de ce qui est observé avec le niraparib pour lequel on sait que c'est un effet indésirable qui nous pose vraiment problème.

Un effet spécifique du RUBRACA, c'est la toxicité hépatique potentielle avec un effet de cytolyse observé chez 40 % des patients, dont 10 % de grade III/IV. Ce n'est pas un effet indésirable qui nous inquiète trop cliniquement parce qu'il est temporaire. C'est un effet observé durant les premières semaines. Sans qu'on ait besoin de modifier les doses de traitement, le taux de transaminase se normalise secondairement. Le fait très important est que cette cytolyse ne s'accompagne pas d'une cholestase. Il n'y a pas de modification d'élimination des médicaments, il n'y a pas de syndrome de *high*. En gros, c'est un effet indésirable cliniquement ingérable.

Finalement, on s'intéresse à une population cliniquement pertinente, ce sont les cancers de l'ovaire en première ligne en réponse à un sel de platine. C'est la situation évaluée par tous les inhibiteurs de PARP. On a ici un essai de phase III qui évalue un troisième inhibiteur de PARP en maintenance après l'olaparib et le niraparib, mais quand on va plus dans le détail, on se rend compte que c'est seulement le deuxième essai qui s'intéresse à une population non sélectionnée sur le risque de rechute, puisque PRIMA, ce n'étaient que des populations à haut risque. C'est même le premier essai qui s'intéresse à une population non sélectionnée avec juste inhibiteur de PARP versus placebo. Il est intéressant de noter que les données globales sont en accord avec celles des autres essais sur les inhibiteurs de PARP, notamment l'essai PRIMA avec le niraparib. On a vu quelques spécificités sur les sous-groupes d'efficacité avec l'impression que chez les maladies résiduelles, on a une efficacité encore un peu plus importante et le profil de tolérance est plus favorable.

Si je dois conclure en tant que clinicien, j'ai envie de dire que les inhibiteurs de PARP, c'est clairement le médicament qui nous a offert une forme de révolution dans la prise en charge des cancers de l'ovaire depuis 2020. C'est cette classe de médicaments qui va nous aider à réduire très nettement le risque de rechute et même peut-être, on peut espérer, à augmenter les chances de guérison du cancer de l'ovaire. Il est indispensable que cette classe soit bien disponible pour les cliniciens au service des patients.

Il nous semble que la reconnaissance du rucaparib en première ligne au même niveau d'ASMR que les autres inhibiteurs de PARP est importante pour plusieurs raisons. D'abord, on a vu que les données d'efficacité sont en accord avec celles des autres inhibiteurs de PARP qui ont obtenu une ASMR IV, voire III, mais ici, on s'intéresse plutôt à la comparaison avec le niraparib. Les données d'efficacité sont au moins aussi bonnes. On a un signal d'efficacité plus intéressant chez les patientes avec une maladie résiduelle, chose qu'on ne connaissait pas vraiment avec les autres inhibiteurs de PARP, mais qui est une situation clinique qu'on rencontre. Et on a un profil de tolérance qui, au final, est plus favorable que d'autres inhibiteurs de PARP, en tout cas que le niraparib, donc sa reconnaissance au même niveau paraît intéressante.

Pour nous, cliniciens, il y a une anomalie en routine. Nous sommes amenés à prescrire, de façon quotidienne, des inhibiteurs de PARP en monothérapie chez des patientes qui ont une chirurgie première complète HRD négative. Cela représente environ 25 % des patientes. Chez cette population de patientes à bas risque, nous sommes amenés à prescrire des inhibiteurs de PARP puisqu'on sait qu'il y a un bénéfice pour ces patientes. Le seul à notre distribution, c'est le niraparib, mais paradoxalement, cette population n'avait pas été incluse dans PRIMA, c'était un critère d'exclusion. La non-reconnaissance nous mène dans cette situation clinique paradoxale où on prescrit un inhibiteur de PARP alors que ces patientes n'étaient pas incluses dans l'étude PRIMA avec le niraparib. C'est vrai que la reconnaissance du rucaparib dans ATHENA permettrait de corriger cette anomalie en routine clinique.

M^{me} TUYA.- Je vous remercie, Professeur You. Compte tenu de ces éléments, notre demande est que le bénéfice de rucaparib dans cette extension d'indication puisse être reconnu par une ASMR IV au même titre que le niraparib qui est indiqué dans la même population. Comme l'a dit le Professeur You, cela permettrait de nous mettre en cohérence avec l'ensemble des comparateurs dans la stratégie thérapeutique qui ont tous reçu une ASMR IV, à l'exception de l'association Olaparib/bévacizumab qui a récemment obtenu une ASMR III en reconnaissance du bénéfice en survie globale.

Nous vous remercions et nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions. Je suis désolée pour les problèmes techniques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. On est dans les temps, c'est l'essentiel. Avant que l'on commence les échanges, je crois que la chef de projet voulait compléter quelques informations. Après, excusez-moi. La parole est à Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Bonjour à tous, bonjour Benoît. Est-ce que tu pourrais revenir sur l'interprétation des analyses en sous-groupe ? Je pense que tu as commis un petit lapsus quand tu disais que l'ensemble des patients bénéficiaient de ce traitement. Je pense que tu voulais dire qu'il n'y avait pas d'interaction qualitative sur l'effet traitement.

Malheureusement, l'effet n'est pas parfait de ce médicament. Je pense que tu as commis un lapsus.

M. le P^r YOU.- S'agissant de l'analyse en sous-groupe, c'est l'analyse en fonction du statut, si je comprends ta question, de la recombinaison homologue, notamment du statut BRCA ou HRD.

M. le P^r LEGA.- Voilà, c'est ça. Tu connais les défauts des analyses en sous-groupe. Là, on a une validité externe sur le fait que ça va amener une interaction sur l'effet traitement. Tu as interprété aussi d'autres facteurs d'interaction, notamment la protéine. Il est possible que tu aies une vision particulièrement optimiste de la conclusion qu'on pourrait avoir sur l'ensemble des sous-groupes, en dehors du fait qu'il n'y a pas d'interaction qualitative.

M. le P^r YOU.- C'était l'analyse en *waterfall plot*, avec toutes les limites que peut avoir une analyse de ce type-là. C'était l'impression que le hazard ratio était plus favorable dans des populations de patientes chez qui il y avait une maladie résiduelle plus importante. Les inhibiteurs de PARP, jusqu'ici, quand on essayait d'identifier les patientes qui en tirent le plus gros bénéfice, le bénéfice était plus important quand la maladie résiduelle était minime, soit parce que la chirurgie avait été complète, soit parce que la chimiothérapie avait été très efficace. Moins tu as de maladie résiduelle, plus tu as un bénéfice en survie sans progression avec les inhibiteurs de PARP. C'est ce qui a été observé avec l'olaparib et le niraparib. Ce que j'ai voulu dire par là, c'est que le rucaparib a quelque chose d'intéressant qui est qu'il est non seulement efficace chez l'ensemble des patientes, mais peut-être qu'on aurait un surcroît de bénéfices par rapport au placebo chez les patientes qui auraient une maladie résiduelle plus importante. C'est une situation qui, en routine, se rencontre. Malheureusement, il y a des patientes qui ne répondent pas bien à la chimiothérapie, qui ont une chirurgie incomplète. Le rucaparib montre une forme d'efficacité intéressante par rapport au placebo. Ce sont des choses qu'on n'observe pas forcément avec les inhibiteurs de PARP. J'en conclus que l'efficacité est au moins aussi bonne. Peut-être qu'il y a certaines patientes qui en tirent un bénéfice plus important que d'autres inhibiteurs de PARP.

M. le P^r LEGA.- Si je comprends bien, tu as utilisé un conditionnel, donc le niveau de preuve n'est pas parfait par rapport à cette maladie.

M. le P^r YOU.- Bien sûr.

M. le P^r LEGA.- Merci de ta confirmation.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Julien Péron.

M. le D^r PERON.- Merci. J'aurais deux questions. La première est plus pour le laboratoire que pour toi, Benoît. C'est à propos du schéma de randomisation en 4 :1, ce qui est relativement inhabituel, notamment en cancérologie. Cela a pour conséquence un relativement faible nombre de patientes dans le bras contrôle, ce qui nuit à la précision d'estimation des amplitudes d'effets, particulièrement dans les sous-groupes. Or, a beaucoup parlé de sous-groupe parce qu'on a plusieurs essais qu'on essaie de comparer de façon indirecte. Du coup, ma question, c'est : Oralement, comment est-ce que vous justifiez le fait d'avoir choisi ce processus de randomisation qui me semble, pour la production d'évidence, relativement délétère ?

Deuxième question, je pense que c'est plutôt pour Benoît. Le test HRD utilisé n'est pas celui qui a été utilisé en routine clinique et qui a été utilisé dans les essais PAOLA ou PRIMA. Or, quand je regarde les résultats de l'étude, j'ai l'impression qu'il n'est pas bon. On a l'impression en tout cas que le sous-groupe BRCA marche mieux que les non-BRCA. Par contre, parmi les non-BRCA, le fait d'être HRD ou HRP n'a pas l'air de changer grand-chose en termes d'effets thérapeutiques. Comment biologiquement il se compare au test classique utilisé, au test *Myriad* ? Et deuxièmement, est-ce que le test *Myriad* a été utilisé ? Est-ce qu'on a des connaissances sur le test *Myriad* et rucaparib ?

M. le P^r YOU.- Merci pour ces deux questions. Je vais commencer et Tania pourra compléter.

S'agissant du test HRD, il faut voir qu'au moment où l'étude a été conçue, on n'avait pas de connaissance sur les meilleurs tests HRD existant. Il y en avait deux à l'époque, *FoundationOne* avec la perte d'hétérozygotie. C'est d'ailleurs le même test qui a été utilisé pour SOLO-1 qui a conduit à une ASMR IV. Il est vrai que le test *Myriad MyCoice* a été utilisé dans deux autres études qui sont PRIMA et PAOLA, et également VELIA, qui a conduit à une forme d'homogénéité dans la façon d'analyser les résultats.

Est-ce que cela change quelque chose pour nous dans ATHENA ? A titre personnel, je ne suis pas convaincu pour plusieurs raisons. Première raison, c'est que les proportions de patientes sont très proches de celles qu'on observe avec le test standard *Myriad*, on a nos 50 % de population HRD, 50 % d'entre elles mutées pour BRCA. On a une répartition des patients qui correspond à celle que l'on connaît déjà. La deuxième raison, c'est que le test HRD, même le test *Myriad* est loin d'être parfait. Aujourd'hui, il y a des groupes de communication qui arrivent pour essayer de l'améliorer. C'était le cas au congrès de l'ESGO, il y a deux semaines. On nous a présenté un test *Myriad* amélioré qui arrive à mieux sélectionner les patients. Il faut savoir qu'aujourd'hui dans le monde, il y a une hétérogénéité majeure suivant les tests HRD utilisés. Faire le procès du test *FoundationOne* développé par Roche comme étant un mauvais test ne me semble pas tout à fait adapté parce que c'est un test qui a été utilisé dans plusieurs ESG cliniques. Deuxièmement, le test *Myriad* est en voie d'amélioration, donc je pense qu'on a encore de quoi faire.

La troisième chose, à ma connaissance, la demande pour le rucaparib est une demande pour l'ensemble des patients *all-comers*. Le statut HRD n'est pas la question qui se pose. Ici, l'ensemble des patientes ont un bénéfice avec le rucaparib. Ce bénéfice est particulièrement important quand on est muté pour BRCA, il est intermédiaire quand on est HRD BRCA sauvage et il est un peu plus faible en termes de médiane de PFS. On arrive quand même à avoir une séparation entre les HRD + et le HRD-. Il me semble qu'il fait son job. D'ailleurs, quand on regarde les médianes de PFS, PRIMA et ATHENA, on est complètement compatible. Je ne suis vraiment pas sûr que si on avait testé sur *Myriad*, les résultats auraient été différents. Il faudrait le faire, je ne sais pas. Je n'ai pas de notion d'information sur le fait qu'il doit être fait.

Sur le test statistique, je ne suis évidemment pas le mieux positionné, mais j'ai quand même compris que l'on avait fait une puissance de 90 % pour deux populations avec un risque alpha bien distribué. Pour l'ASMR qui nous intéresse, celle d'une population presque globale de patients quel que soit le statut HRD, l'analyse en sous-groupe compte assez peu. J'ai voulu vous montrer des éléments d'intérêt clinique, mais en réalité, s'agissant de l'accès aux médicaments et de la reconnaissance pour les cliniciens, je pense qu'il n'y a pas de raison de

discriminer là-dessus.

M^{me} TUYA.- Je vais rajouter quelques éléments sur la question des quatre bras. En effet, l'étude ATHENA comporte deux analyses indépendantes qui sont l'ATHENA-COMO et l'ATHENA-MONO. On vous a présenté aujourd'hui l'ATHENA-MONO. On peut regretter que le bras placebo n'a randomisé que 111 patients. Cependant, cette taille d'échantillon était suffisante pour démontrer une puissance statistique sur les critères de jugement principale et sur les critères de jugement secondaire. Sur les critères de jugement exploratoire, la puissance statistique n'est pas suffisante.

M. le D^r PERON.- Néanmoins, pourquoi avoir fait 4 :1 ? Si on passe la question de la puissance, que je comprends très bien dans la population globale, et la question de l'essai en 4 :1 qui est autre chose, pourquoi pas, c'est la question du 4 :1. Pourquoi avoir fait ça ?

M^{me} TUYA.- Je ne pense pas avoir les éléments suffisants pour vous répondre à cette question. L'essai a été fait par le sponsor qui était *Clovis Oncology* à l'époque, ce n'est plus le laboratoire en charge de l'AMM, donc nous n'avons pas tous les éléments de réponse.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? *A priori*, non. On vous remercie tous les deux pour vos présentations et vos interventions et bonne fin de journée. Au revoir.

Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Merci. Je vais apporter quelques éléments et précisions. Comme précisé par le laboratoire, il y a eu plusieurs inhibiteurs de PARP que vous avez évalués récemment dans cette indication, avec pour certains une restriction aux patientes HRD et d'autres un périmètre d'indication totalement superposable à celui évalué aujourd'hui. Je vais me concentrer sur les éléments concernant le rucaparib et le niraparib puisque le laboratoire sollicite une ASMR IV au même titre que ZEJULA (niraparib). Les périmètres d'indication de ces deux spécialités sont totalement superposables. Concernant leur développement, ils peuvent être considérés comme concomitants étant donné que les débuts des inclusions pour l'étude ATHENA-MONO, l'étude pivot, supportent l'évaluation pour RUBRACA. Le début des inclusions est donc antérieur aux AMM obtenus par les autres inhibiteurs de PARP dans cette indication. Plus précisément, vous avez l'ensemble des dates des premières inclusions et des extractions des données pour les différentes analyses réalisées pour les différentes options. Le début des inclusions pour l'étude support de RUBRACA est antérieur à l'obtention de l'AMM pour ZEJULA.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un point important pour la discussion.

M. le D^r PERON.- Est-ce que je peux poser une question là-dessus ? Ce qui compte, c'est la date de l'AMM, pas la date de la mise à disponibilité du médicament en France.

Une chef de projet, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Les premiers résultats et les premières présentations des résultats pour les alternatives étaient disponibles pour certaines au moment du début du lancement de l'étude ATHENA-MONO, mais on prend bien en compte la date de l'AMM. En prenant en compte cette date, les développements peuvent être

considérés comme concomitants.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- C'est une question pour Julien. J'ai bien lu ton rapport. Les points faibles que tu mettais en évidence étaient l'utilisation d'un placebo, l'absence de survie démontrée sur la survie globale, la toxicité hépatique et le déséquilibre entre la taille des bras. Ce sont des questions pour l'expert.

M. le D^r PERON.- Qu'est-ce que je pourrais dire de plus ? Il y avait effectivement le fait que cela arrive bien tardivement, mais on vient d'évacuer au moins en partie le sujet en reconnaissant formellement le fait que les développements étaient concomitants, ce qui me semblait limite avec l'olaparib en monothérapie dans la sous-population BRCA puisque en pratique, le médicament était disponible quasi simultanément au début des inclusions en France. Du coup, le sujet est clos.

Au niveau de la toxicité, je n'en faisais pas non plus un problème majeur dans le sens où la toxicité hépatique est contrebalancée par le fait que si on compare au niraparib, c'est clairement vrai qu'il y a moins de toxicité plaquettaire, c'est indéniable. Il y a moins de thrombopénies. La chose qui m'embêtait un peu, c'était que l'on a reconnu une ASMR III dans un sous-groupe qui est les patientes HRD à l'association olaparib/bévacizumab et globalement, les deux essais olaparib, que ce soit en monothérapie dans la population BRCA ou olaparib/bévacizumab dans la population HRD, ont des données beaucoup plus solides. Pourquoi ? Parce qu'avec beaucoup plus de suivi à long terme, ce qui fait que dans un cas, il y a un bénéfice en survie globale démontré, dans l'autre cas, il y a un bénéfice en survie globale fortement suggéré, mais qui n'atteint pas la significativité statistique, ce qui est quand même rassurant au moment d'exposer des patientes à un traitement type inhibiteurs de PARP. On n'a pas ces données parce que le suivi est encore court. On peut espérer qu'il y ait demain un bénéfice en survie globale également avec le rucaparib, mais pour l'instant, c'est de la prospective.

Au moment d'accepter un nouveau médicament, sachant que j'ai un doute sur le fait que le test HRD ait été le bon dans ce qui a été utilisé dans l'étude, et au moment de se positionner sur une AMM globale qui recouvre à la fois une population HRD et non-HRD, je me pose quelques questions sur la pertinence. Une fois qu'on a accepté que les développements étaient concomitants, cela bloque mon raisonnement.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai que cette notion concomitante change complètement la donne et sur cette base-là, sauf à dix contre un de notre part, nous, le Bureau proposait d'aligner avec le niraparib. Julien, cela paraît cohérent ?

M. le D^r PERON.- Cela me va. Pour être tout à fait honnête, je pense qu'entre donner une ASMR V dans une stratégie qui inclut le niraparib ou donner une ASMR IV comme niraparib, je n'ai pas l'impression que cela change grand-chose en qualité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, sauf que cela intègre davantage cette notion de concomitance justement.

M. le D^r PERON.- Oui, absolument.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Je propose de voter pour ou contre l'alignement avec le niraparib, ZEJULA, qui avait un SMR important et une ASMR IV. Est-ce qu'on avait voté un ISP à l'époque ?

M. le D^r PERON.- Il n'y avait pas de demande ISP.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais on la vote toujours maintenant. On va la voter. Je vous propose de dire alignement ou pas et vous vous prononcez sur l'ISP.

M. le D^r NIAUDET.- Les autres ont un ISP ou pas ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Non.

M. le D^r NIAUDET.- Il n'y a pas de raison de mettre un ISP si les autres n'en ont pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Si parce que je crois qu'on ne s'était pas prononcé sur l'ISP pour le niraparib.

M. le D^r NIAUDET.- On peut le voter, mais il n'y a pas de raison d'en mettre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord, mais je pense qu'il faut le voter parce qu'on ne s'était pas prononcé pour le niraparib. Patrick, j'ai mal répondu à ta question. Ce n'est pas qu'il n'y avait pas d'ISP, c'est qu'on ne s'était pas prononcé dessus. Maintenant, on a pris la décision de se prononcer dessus, donc merci de le faire.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour préciser, ce n'est pas un alignement total étant donné que le libellé reprendrait la notion au même titre que ZEJULA pour bien prendre en compte qu'on ne peut pas les comparer et qu'on n'a pas d'éléments pour les comparer.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai. Tu veux dire par là qu'on vote SMR et ASMR. On vote SMR, ASMR et ISP. C'est plus correct.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à unanimité pour pas d'ISP, un SMR important et une ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien.