



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 février 2021

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. ZEJULA – Extension d’indication

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons peut-être débiter.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il s’agit d’une demande d’extension d’indication de la spécialité ZEJULA. C’est le niraparib, un inhibiteur du PARP, qui appartient au laboratoire OSI et qui dispose actuellement d’une nouvelle d’indication puisque vous l’avez déjà évalué dans le cancer de l’ovaire il y a près de deux ans. Vous l’avez évalué en deuxième ligne de traitement du cancer de l’ovaire métastatique en tant que traitement d’entretien, donc donné en monothérapie.

Aujourd’hui, vous allez le voir à une ligne un peu avant, c’est-à-dire en première ligne de traitement d’entretien chez des patientes qui ont été traitées pour un cancer de l’ovaire métastatique et qui ont obtenu une réponse soit complète soit partielle, après une chimiothérapie à base de sel de platine donnée en première ligne.

L’étude déposée dans ce dossier est l’étude pivot qui s’appelle PRIMA. C’est une étude de phase 3 comparative randomisée en double aveugle versus placebo, donc un traitement d’entretien en monothérapie par voie orale versus placebo à l’issue d’une chimiothérapie, avec un total de 733 patientes recrutées dans cette étude. Le critère principal de cette étude était la survie sans progression. Le protocole de cette étude prévoyait une analyse hiérarchique avec la séquence suivante.

Il s’agissait premièrement de démontrer une supériorité de niraparib versus placebo dans le sous-groupe HR déficient, le HR étant la recombinaison homologe, une voie de réparation et de suppression tumorale qui n’est pas encore admise en pratique et que l’on ne recherche pas avant d’instaurer un traitement. C’est une voie de recherche qui inclut les gènes BRCA1/2, qui eux sont connus et utilisés, que ce soit dans le cancer du sein ou de l’ovaire. Récemment, nous avons même évalué un produit dans le cancer du pancréas, le LYNPARZA.

Il s’agissait ensuite de démontrer, en termes de survie sans progression, la supériorité dans la population globale de l’étude. Comme je vous le disais, un total de 733 patientes a été inclus dans cette étude, avec une randomisation selon un ratio 2 : 1, soit 487 patientes dans le groupe niraparib et 246 dans le groupe placebo. Le critère principal était la survie sans progression. Tous les autres critères étaient des critères secondaires, incluant donc la survie globale.

Pour ce dossier, la firme sollicite un SMR important, pas d’ISP et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Comme comparateur pour la même classe inhibiteur du PARP, vous avez l’olaparib, que vous avez évalué il y a 14 mois dans la même indication, c’est-à-dire en traitement d’entretien après une première ligne de traitement à base de sel de platine chez des patientes avec un cancer de l’ovaire métastatique, et vous avez attribué à l’olaparib, donc l’autre comparateur, un SMR important et une ASMR IV, avec une démonstration uniquement sur la survie sans progression.

Je vous signale que l'olaparib a une restriction dans l'indication. Il est indiqué uniquement quand il y a la mutation BRCA1/2, alors que pour celui-ci l'indication est assez large puisque ce sont toutes les patientes avec un cancer de l'ovaire métastatique qui sont en réponse partielle ou complète après une chimiothérapie de première ligne.

Notre expert interne est le professeur Dufour, à qui je cède la parole.

M. le P^r DUFOUR. - Merci. J'ai quelques points, je ne vais pas tout reprendre. D'abord, il s'agit de cancers de l'ovaire de stades 3 et 4, donc sur le plan de la définition, pour rappel, ce sont des cancers pour lesquels il y a une extension au niveau du péritoine ou à la surface hépatique. C'est sous-classifié en stades 3A, 3B ou 3C selon la taille des nodules péritonéaux. Les stades 4 sont des localisations en dehors du péritoine. Ce sont donc des patients de mauvais pronostic, d'autant plus que dans cette étude ont été exclus les patients pour lesquels le résidu tumoral à la première chirurgie était nul, ce qui est vraiment un facteur pronostic très important. Ils ont donc sélectionné une population de mauvais pronostic.

Le niraparib est un inhibiteur de PARP. Il agit comme inhibiteur de la poly(ADP-ribose) polymérase, qui joue un rôle dans la réparation des cassures de l'ADN, cassures que l'on voit sous l'effet de la chimiothérapie, et en particulier des sels de platine, qui sont l'un des traitements de base des cancers de l'ovaire.

Le traitement de base du cancer de l'ovaire en chimiothérapie est une association de sels de platine et de taxane. Il y a la place de la chirurgie initialement ou dans un deuxième temps selon la présentation évidemment. La plupart du temps, le sel de platine est le carboplatine pour des raisons de tolérance, avec des résultats à peu près identiques lorsque l'on compare carboplatine et cisplatine.

Nous avons vu d'autres inhibiteurs de PARP dans cette indication, et en particulier l'olaparib, qui est LYNPARZA, mais qui a d'autres indications que le cancer de l'ovaire, pour lequel nous avons donné une ASMR IV et un SMR important à l'époque. Le niraparib a un mode d'action exactement identique.

À l'appui de sa demande, le laboratoire présente une étude bien conduite. C'est une étude randomisée multicentrique en double aveugle comparant le produit expérimental, c'est-à-dire le niraparib, au placebo. C'est une étude qui a été publiée dans le New England en 2019, donc avec des critères de qualité tout à fait satisfaisants.

Ce qu'on doit remarquer, d'abord dans les critères d'inclusion, c'est que c'est la première ligne thérapeutique d'entretien, ce qui diffère du dossier que nous avons vu il y a deux ans, qui était en deuxième ligne. Ce sont des grades séreux ou endométrioïdes. Il n'y a pas les autres types histologiques. Il devait y avoir une maladie résiduelle visible au terme de la chirurgie première, et tous les patients devaient avoir un test HRD, c'est-à-dire un test des recombinaisons homologues, avec un état général satisfaisant.

Ce qu'il faut noter par contre dans les critères de non-inclusion, et cela me paraît important, c'est que les patients ne devaient pas recevoir du bévaccizumab en traitement d'entretien. Ils pouvaient l'avoir eu lors du traitement d'induction, mais ils ne pouvaient pas l'avoir en

traitement d'entretien pour diverses raisons, en particulier pour des raisons d'intolérance, mais ce n'est pas très clair.

Il y a donc eu une randomisation 2 : 1, comme cela a été très bien dit. Il y a donc les trois populations. Il y a celle qui est HRD déficiente, donc qui a un déficit dans les systèmes de réparation, et qui correspond à 50 %. Il faut se rappeler que dans les déficiences, il n'y a pas que le BRCA. Il y a d'autres gènes qui sont impliqués. Toujours est-il que la déficience en BCR majoritaire parmi ces déficiences en mécanismes de réparation. Il y a un deuxième groupe pour lequel il n'y a pas d'anomalie et un troisième groupe pour lequel il n'y a pas eu de détermination.

Un problème qui m'a posé question est le problème des doses. Il s'agit bien entendu d'un traitement oral. Dans le protocole, il est prévu que les patients reçoivent le produit, du niraparib à 300 milligrammes par jour en continu sur des cycles de 28 jours. Ce sont des cycles continus.

Il y a eu, dans cette étude, deux amendements. Il y a eu un premier amendement après 44 patientes, qui a élargi la population, non seulement aux patientes qui avaient une déficience dans les systèmes de recombinaison, mais à la totalité des patientes. C'était après 44 patientes.

Un deuxième amendement, qui pose un peu plus de problèmes, est que la dose a été changée de 300 à 200 milligrammes pour un sous-groupe de patients défini par un poids inférieur à 77 kilogrammes ou bien un chiffre plaquettaire inférieur à 150 000, sur des critères de tolérance d'une étude antérieure, qui montrait qu'à ces doses-là on avait une toxicité moindre, en particulier sur les plaquettes.

Ce n'est pas une modification qui est à la marge, puisque 238 patientes ont été impactées par cet amendement. Parmi ces 238 patientes qui ont donc reçu 200 milligrammes au lieu des 300 initialement prévus, il y en avait 122 sur les 156 du groupe niraparib, c'est-à-dire 78 %, et 61 sur 82 du groupe placebo, c'est-à-dire 74 %.

Il n'y a pas d'étude comparative des 200 milligrammes versus 300 milligrammes en termes d'efficacité, du moins je n'en ai pas vu dans la littérature et j'en ai parlé avec notre chef de projet, qui n'en a pas vu non plus. C'est probablement moins toxique, on peut s'en douter.

L'autre élément un peu perturbant est que quand on regarde les adaptations pour passer d'une dose de 300 milligrammes à une dose de 200 milligrammes, il faut qu'il y ait moins de 100 000 plaquettes, et non pas moins de 150 000 plaquettes. C'est un peu perturbant aussi.

Les critères de jugement ont été très bien décrits par notre chef de projet, je ne vais pas les reprendre. Nous avons un gain significatif et cliniquement pertinent pour les patientes qui ont un déficit dans les systèmes de réparation, en particulier celles où il y a en plus une mutation de BRCA 1 ou 2, puisque nous avons un gain en valeur absolue de 11,2 mois, ce qui est quand même très important, et qui correspond à un risque de réduction avec un hazard ratio à 0,40, hautement significatif.

Dans ceux qui sont également déficients mais sans mutation de BRCA, nous avons également un gain mais qui est un peu moins important. Il est de 11,4 mois. Enfin, pour ceux qui n'ont pas du tout d'anomalie, dans le sous-groupe sans anomalie de HRD, nous avons un gain beaucoup plus faible puisqu'il n'est plus que de 2,7 mois.

Nous avons donc une différence de l'ampleur d'efficacité selon le type d'anomalie dans les systèmes de réparation, ce qui n'est quand même pas complètement illogique. Dans l'olaparib, il n'y avait pas cette étude donc nous ne pouvons pas faire de comparaison. Vous avez les courbes dans le document et également dans le document préparatoire. Je ne vais pas y revenir, elles sont assez démonstratives sur le fait que nous avons un gain.

En ce qui concerne les critères secondaires, il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes de survie globale dans la population déficiente et dans la population sans anomalie des systèmes de réparation. Vous avez également les courbes dans les documents, elles se recoupent trois ou quatre fois, il n'y a pas de différence qui soit visible.

Par contre, pour les patientes qui ont un déficit, on a un délai plus important à la mise en route d'une chimiothérapie quand il y a un échappement au traitement d'entretien. Ce n'est pas inintéressant pour les patients, en termes de qualité de vie, puisqu'on est à 13,7 mois pour un hazard ratio à 0,65.

En qualité de vie, il ne me semble pas qu'il y ait de grosses différences. En tolérance, ce n'est quand même pas tout à fait anodin, mais on compare par rapport à un placebo, donc évidemment le médicament est plus toxique que le placebo, mais il y a tout de même, en ce qui concerne les grades supérieurs ou égaux à 3, nous avons un taux de 75 % dont 65 % liés au traitement. Parmi ces principaux effets secondaires, ils sont d'ordre hématologique, c'est-à-dire anémie, neutropénie, thrombopénie et hypertension artérielle. Dans ces événements, on conduit à l'arrêt du traitement dans environ 12 % des cas.

En ce qui concerne les événements chez les grades supérieurs ou égaux à 3 chez plus de 5 % des patientes, ce sont de nouveau les mêmes, c'est-à-dire que ce sont toujours les problèmes hématologiques, anémie, thrombopénie et hypertension artérielle.

En synthèse, pour moi c'est une étude bien conduite. Il y a des points forts, c'est une étude en double aveugle avec un effectif suffisant. Il y a un gain en survie sans progression cliniquement pertinent, en particulier chez des patientes avec un déficit dans les systèmes de réparation. Ce gain est de moindre ampleur, mais il existe, chez les patientes qui n'ont pas de déficit.

Il ne semble pas qu'il y ait d'altération de la qualité de vie et la population qui est étudiée est assez représentative de la population que l'on voit en France, donc il y a une transposabilité tout à fait probante des résultats.

Par contre, j'ai d'autres problèmes. Le premier est le bévacicumab. C'est-à-dire qu'actuellement, les patientes à haut risque sont traitées par une association Carbo-Taxol/bévacicumab, puis bévacicumab d'entretien. C'est comme cela que c'est fait actuellement. Cela permet une amélioration de la survie sans progression, mais pas de la survie globale. Ce sont des études randomisées qui ont été faites.

Là, il faut remarquer que les patientes qui pouvaient avoir du bévacicumab ont été exclues de l'étude. Quand on regarde les caractéristiques de la population, il y a une malade qui a eu du bévacicumab en traitement initial. Nous n'avons pas d'éléments, donc nous ne pouvons pas dire quel est l'intérêt ou le non-intérêt du niraparib par rapport au bévacicumab en traitement d'entretien d'un cancer de l'ovaire à haut risque. Nous n'avons pas la réponse, l'étude n'est pas faite.

Le deuxième élément est que l'olaparib a également été vu à la commission et a eu un avis favorable dans le sous-groupe des patients avec mutation BRCA1 et BRCA2. Dans ce sous-groupe, nous n'avons pas de comparaison avec le niraparib non plus, donc nous ne pouvons pas positionner l'un des produits par rapport à l'autre.

La troisième problématique est cette histoire de dose. Il y a des discussions à ne plus finir. Il semble que cette modification de dose n'impacte pas les résultats, mais ce n'est pas démontré et ce n'est pas très robuste. Par contre, cela impacte la toxicité. Il y a moins de thrombopénies.

Au total, quand on regarde la globalité des résultats et l'ampleur des effets, je pense qu'il faut évidemment garder ce produit. Je suis assez partisan d'avoir une évaluation qui soit très proche de celle que nous avons donnée pour l'olaparib, c'est-à-dire un SMR important et une ASMR IV. Je crois que le laboratoire voulait un niveau III, mais un IV me paraît plus raisonnable par rapport au placebo, dans l'indication de l'AMM et sans restriction du statut HRD, puisque nous avons un gain dans les deux cas de figure même si ce n'est pas de la même ampleur.

Par contre, je pense que dans la stratégie il faudrait mettre en évidence que nous n'avons aucune donnée par rapport au bévacicumab lorsque celui-ci est potentiellement utilisable, c'est-à-dire que la patiente serait éligible. Nous n'avons pas de données par rapport à l'olaparib, dans le sous-groupe des patientes qui seraient également éligibles à l'olaparib. Enfin, la dose qui est préconisée dans les études mais qui n'est pas préconisée dans le RCP n'est pas d'une robustesse très grande. Voilà mon avis. Il est plutôt positif, mais j'ai quelques réserves sur le bévacicumab, sur les comparaisons à l'olaparib et sur les problèmes de dose.

M. le Président.- Merci beaucoup, Patrick. Tu as répondu à une bonne partie des questions que nous nous étions posées en Bureau, notamment la place par rapport au bévacicumab et la stratégie par rapport à l'olaparib, pour lesquelles on ne peut pas répondre. Il y a pas mal de points. Tu as mis l'accent aussi sur le problème de changement de dose, qui est un peu bizarre et dont on ne sait pas trop ce que l'on peut tirer. Cela biaise les cartes plutôt qu'autre chose. Il y a des questions de Bernard puis de Serge.

M. le Président.- **M. GUILLLOT.-** Merci, Patrick. C'est vrai que nous sommes quand même un peu embêtés par rapport à l'AVASTIN, parce que c'est quand même un traitement assez classiquement donné dans cette pathologie. On ne sait pas très bien comment on fait. Qu'est-ce qu'on fait pour ces patientes ? L'essai ne résout pas le problème.

Ma question est plutôt le fait que selon le statut HRD, il y a un peu trois cas de figure. Il y a BRCA1 muté, où nous avons quand même des résultats très spectaculaires. Quand il y a un HRD quel qu'il soit, non précisé, qui est retrouvé, il y a aussi un résultat mais qui est un peu moins bon. Quand il n'y a pas de HRD du tout, les résultats sont encore moins bons. Faisons-nous l'évaluation globalement ?

M. le P^r DUFOUR.- Oui, je pense qu'il est compliqué de séparer les deux, c'est-à-dire de mettre un niveau IV pour l'un et un niveau V pour l'autre. Je dis bien dans le rapport que l'on se situe par rapport au placebo dans l'évaluation. Même par rapport à un placebo, c'est mieux.

M. le P^r GUILLOT.- C'était plutôt du III pour les BRCA positives et du IV pour le reste. Après, je ne sais pas si cela les vaut.

M. le P^r DUFOUR.- Pour le III, c'est un peu gênant parce que nous n'avons rien par rapport au bévacicumab, nous n'avons aucune idée. Nous n'avons rien en survie globale, nous n'avons pas de données, et nous avons un doute sur ces histoires de dose. C'est pour cela que je n'étais pas trop pour un niveau III. Je trouvais que le IV, qui était ce que nous avions donné pour l'olaparib, était assez cohérent.

M. le P^r GUILLOT.- Ok, ça marche.

M. le Président.- Serge ?

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais revenir sur le différentiel d'efficacité chez les patientes qui n'ont aucun système de réparation déficient. Je ne me rappelle plus très bien si c'est 1 ou 2 mois.

M. le P^r DUFOUR.- C'est 2,7 mois.

M. le D^r KOUZAN.- Il y a une différence importante par rapport à 11 mois et quelques. Est-ce encore pertinent ?

M. le P^r DUFOUR.- 2,7 mois, c'est ce qu'on donne souvent dans les évaluations. Après, on peut en discuter. Ce n'est pas spectaculaire. Voilà ce que je peux dire. C'est beaucoup plus spectaculaire pour les autres. Cela fait quand même un hazard ratio à 0,68 avec un intervalle qui va de 0,49 à 0,94, donc ce n'est pas tout à fait nul. Je crois que dans ce cadre, le problème est que le montage de l'essai est assez pervers, si je peux me permettre, et nous l'avons déjà vu plusieurs fois.

C'est-à-dire que l'on fait une étude globale avec des HRD déficients et des HRD proficients, on mélange le tout. Dans un premier temps on fait une hiérarchisation sur ceux qui sont déficients, dont on sait que cela va marcher, et ensuite on refile l'ITT dans lequel il y a le mélange de tout, et effectivement, en ITT ce n'est pas mal.

Or, ce n'était pas prévu dans l'étude, ce sont simplement des déductions, et eux disent « en ITT c'est bien ». Dans le groupe en ITT, c'était 5,6 mois. Après, il y a tout l'indéterminé et l'indéterminé, c'est 14 % des patients. J'aurais du mal à différencier les deux. C'est sûr que sur un plan pratique, ce produit risque de prendre le pas sur l'olaparib parce qu'il n'y a pas besoin de se compliquer à savoir le statut HRD.

M. le Président.- Tu voulais commenter ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voudrais juste ajouter une petite précision concernant la posologie. L'AMM pour l'indication de deuxième ligne que nous avons évaluée il y a près de deux ans, c'était 300 milligrammes. Ils sont restés à 300 milligrammes. Pour celle-ci, compte

tenu de ce design d'étude qui a été modifié en cours, l'AMM elle-même l'a intégré dans la posologie, et il écrit actuellement, dans la posologie de deuxième ligne d'entretien, que les patientes reçoivent 200 milligrammes par jour si elles ont un poids inférieur à 77 kilogrammes ou un taux de plaquettes inférieur à 150 000 plaquettes. Pour les autres, celles qui sont au-dessus, elles auront la posologie de 300 milligrammes par jour, donc ils l'ont bien intégré dans la rubrique posologie.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis tout à fait d'accord. Dans l'AMM, cela laisse une possibilité. Ce qui me gêne, c'est de dire « on met 200 milligrammes à 150 000 plaquettes, on met 300 milligrammes quand c'est normal. S'il y a la première toxicité et qu'il y a 100 000 plaquettes, on descend à 200 », alors que si c'était à 149 000 plaquettes, on resterait à 300. C'est complètement illogique, d'après moi, mais c'est basé sur une étude antérieure. Quand on regarde les toxicités, effectivement il y a moins de toxicité plaquettaire. Il y a au moins 15 % en moins de toxicité plaquettaire. Je crois que dans cette étude il n'y a pas de décès lié à la toxicité ou alors il y en a un, autant que je m'en souviens, et notre chef de projet le sait peut-être mieux que moi. Je ne sais plus.

C'est pour cela que très sincèrement, il me paraît très difficile de séparer les deux. L'EPAR en a discuté sur des pages et des pages dans le protocole. Il ne parle pas du bévacicumab, ce qui est assez surprenant, mais c'est comme cela. Sur l'histoire des 200 milligrammes, ils sont très réservés. On peut les comprendre, parce que cela arrive après 200 malades. Il y en a quand même 238 qui sont avec des dosages différents des 200 premiers. Voilà. Est-ce mieux ou moins bien ? Je n'en sais rien. Peut-être que 200 milligrammes seraient bien pour tout le monde. Peut-être qu'avec 200 milligrammes on fait perdre des chances à un groupe de patients. Nous n'en savons rien.

S'il y a des différences, ils ont fait des études d'efficacité, mais ce sont études exploratoires avec toutes les réserves qu'il doit y avoir. En termes d'efficacité, il ne semble pas y avoir de très grande différence. Elles sont de l'ordre de 0,04.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quelle est la dose donnée à l'AMM ?

M. le P^r DUFOUR. L'AMM dit 300, et ils disent que chez des patientes de moins de 77 kilogrammes, on pourrait donner 200 milligrammes.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans le RCP, pour les patientes de moins de 77 kilogrammes ou avec un taux de plaquettes de moins de 150 000, il est préconisé 200 milligrammes de niraparib par jour.

M. le P^r DUFOUR.- Je ne l'avais pas vu de façon aussi nette que cela.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est dans la rubrique posologie.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est dans la rubrique posologie, tout à fait. La dose recommandée est de 200 milligrammes par jour, et pour les patientes dont le poids est supérieur ou égal à 77 kilogrammes et selon la numération plaquettaire, on peut aller à 300 milligrammes.

M. le P^r DUFOUR.- C'est l'inverse de ce qu'ils avaient écrit au départ.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ils ont pris les données de l'étude que nous venons de voir, parce que dans l'autre indication d'entretien, ils ne l'ont pas modifiée, elle est toujours à 300.

M. le P^r DUFOUR.- Oui, mais ce que tu es en train de dire est l'inverse de ce qui est dit d'habitude. C'est-à-dire que la dose est de 200 mais qu'elle peut être à 300 chez les plus de 77 kilogrammes. Par contre, l'étude n'est pas à 200. Elle démarre à 300.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous pouvons leur demander d'être un peu plus clairs sur ce point, quand même.

M. le P^r DUFOUR.- D'abord, je pense qu'il faudrait être plus clair sur cette histoire de 200 et 300. Il faudrait au moins qu'ils comparent les deux doses pour savoir laquelle est la plus efficace. Si la dose de 200 est mieux, c'est mieux pour les patients et c'est moins toxique, mais est-ce qu'on ne fait pas perdre des chances à un certain nombre de groupes de patients ? Avec ce chiffre de 77 kilogrammes, à 76,5 c'est bon et à 77,1 ce n'est plus bon, on ne pourra pas sortir de cela, très sincèrement.

Je crois que les grosses questions sont le bévacizumab, parce que nous n'avons aucune donnée et c'est quand même un standard thérapeutique, et la question de la place de l'olaparib dans le périmètre de l'olaparib. Nous ne savons pas quel est le mieux des deux. Je crois que cela fait partie des discussions dans la stratégie, et je pense que dans la stratégie nous pouvons mettre deux lignes également sur les histoires de dose, en disant « il y a eu un changement de dose en cours sur des données qui sont peu robustes et il n'y a aucune comparaison entre les deux ». Je crois qu'il faut s'arrêter là et ne pas trop entrer dans les détails.

M. le Président.- Tu as parlé d'un décès toxique. Quelle en était la cause précisément ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, c'est Patrick qui a évoqué les décès toxiques.

M. le P^r DUFOUR.- Non, je n'en ai pas vu. Ma question était de savoir s'il y en avait, parce que je n'en ai pas mis dans mes notes et en principe je fais attention à cela. Si je n'en ai pas mis, c'est qu'il n'y en a pas.

M. le Président.- D'accord, très bien. Je propose que nous votions. La proposition du Bureau rejoignait complètement celle de Patrick, c'est-à-dire un SMR important pour l'aligner sur LYNPARZA et une ASMR IV dans la stratégie.

M. le P^r GUILLOT.- Dans la stratégie ou par rapport au placebo ?

M. le P^r CLANET.- François Gueyffier avait une question.

M. le Président.- Oui.

M. le P^r GUEYFFIER.- Patrick, tu disais que tu demanderais au laboratoire qu'il compare 200 à 300. Voudrais-tu une nouvelle étude ?

M. le P^r DUFOUR.- Oui, sinon cela ne va rien changer.

M. le P^r GUEYFFIER.- En attendant, comment fais-tu ?

M. le P^r DUFOUR.- Statistiquement, je ne sais pas si à partir de là nous pouvons tirer des conclusions. L'EPAR a tiré des conclusions, mais elle reste très prudente à la fin de sa discussion.

M. le Président.- À ce stade, cela va être difficile à mon avis de faire une étude de dose. La question était de savoir si c'était une ASMR IV dans la stratégie. Oui, c'est ce que l'on proposerait.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Ce n'était pas en alignement avec ce qui a été fait pour l'olaparib. L'olaparib, c'était une étude versus placebo et la note avait été un IV dans la stratégie thérapeutique, et là Patrick propose un IV versus placebo, si j'ai bien compris.

M. le P^r DUFOUR.- Non, je voulais faire comme pour l'olaparib. L'olaparib, c'est IV par rapport à quoi ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est IV dans la stratégie thérapeutique.

M. le P^r DUFOUR.- Je croyais que c'était IV par rapport à placebo.

M. le Président.- Ce que nous vous proposons était la proposition du bureau, et pas celle de Patrick.

M. le P^r DUFOUR.- D'accord. Cela ne me choque pas.

M. le D^r BINARD.- Pourquoi n'est-ce pas V dans la stratégie ?

M. le P^r CLANET.- Oui, c'est V dans la stratégie, maintenant.

M. le P^r DUFOUR.- Le IV vient du fait que l'on a inclus là-dedans les patients qui n'ont pas d'anomalie de HRD, donc on gagne un peu par rapport à ce qui est actuel.

M. le P^r GUILLOT.- Olaparib est restreint aux HDR mutés.

M. le P^r DUFOUR.- On n'est que sur HRD muté, oui.

M. le Président.- N'est-il pas mieux d'évaluer l'un par rapport à la stratégie et pas l'autre ?

M. le P^r CLANET.- C'est un V dans la stratégie, pour moi. Non ?

M. le Président.- Oui. Si nous le notons dans la stratégie, c'est plutôt un V.

M. le P^r DUFOUR.- Dans ce cas, nous mettons V en disant que nous n'avons pas assez de données par rapport à bévacicumab.

M. le P^r GUILLOT.- On apporte quelque chose chez les HRD négatifs. Dans la stratégie des HRD négatifs, on n'avait rien et on apporte quelque chose, donc on est plutôt dans un IV dans la stratégie.

M. le P^r CLANET.- On apporte quelque chose qui est marginal.

M. le Président.- Quel pourcentage de patients représentent les HRD négatifs, Patrick ? Si cela concerne beaucoup de patients, cela vaut peut-être le coup quand même de donner un IV.

M. le P^r DUFOUR.- Les HRD qui sont déficients, ce sont 247 patients, 50,7 %. Les patients avec mutation de BRCA représentent 152 parmi les 247. Ceux qui n'ont pas d'anomalie, c'est 169.

M. le Président.- Ce n'est quand même pas mal.

M. le P^r GUILLOT.- Oui, dans la vraie vie, ce n'est pas mal.

M. le P^r DUFOUR.- Ce n'est pas mal. L'effet n'est pas très ample.

M. le Président.- Sur cet argument, cela peut être un IV.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Excusez-moi, je me permets parce que c'est important, si vous globalisez et que c'est un niveau IV dans la stratégie, cela veut dire que cela fait mieux que l'olaparib puisque l'olaparib est dans la stratégie thérapeutique.

M. le D^r BINARD.- Ou alors il faut voter IV ou V selon la mutation.

M. le Président.- Oui, il faudrait faire deux votes. Ce n'est peut-être pas mal.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela pourrait être un IV comme l'olaparib chez ceux qui ont l'anomalie, et chez ceux qui n'ont pas l'anomalie vous pouvez le mettre dans la stratégie.

M. le P^r CLANET.- Excusez-moi, était-ce dans la séquence hiérarchisée ou est-ce simplement de l'observationnel ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Concernant l'anomalie, si vous voulez le comparer à l'olaparib, vous êtes sur quelque chose qui n'est pas vraiment fondé, puisque ce qui était fondé était le HRD. On devait faire une analyse dans le sous-groupe HRD, qui a représenté la moitié des patients, et passer après à la population globale. Tout ce que nous avons discuté par la suite est purement exploratoire.

M. le P^r CLANET.- Pour moi, c'est V dans la stratégie.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Tout cela, vous pouvez l'écrire dans la stratégie, comme vous l'aviez fait pour l'olaparib. Le problème avec l'AVASTIN vous l'aviez relevé. Il n'empêche que pour l'ASMR, c'était clair pour moi, c'est comme LYNPARZA, vous avez envie de l'aligner parce que les données sont à peu près du même ordre, donc il faut mettre une ASMR IV comme LYNPARZA dans la stratégie.

M. le Président.- Oui, mais cela veut dire que nous ne faisons pas de différence.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Si, vous la faites dans la rubrique stratégie. Finalement, les données de différence sont exploratoires.

M. le P^r CLANET.- Cela ne va pas, parce qu'il n'y a pas le bévacicumab.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui, mais dans LYNPARZA, dans la stratégie, vous aviez dit « la commission rappelle que les patientes traitées par bévacicumab en association à la chimiothérapie n'ont pas été incluses dans l'étude. Par conséquent, il n'existe pas de données d'efficacité et de tolérance d'une monothérapie par olaparib en traitement d'entretien chez ces patientes ». Nous écrivions la même phrase là, et en plus nous ajouterions qu'il n'y a pas de donnée versus olaparib dans la stratégie.

M. le P^r CLANET.- Si nous mettons IV dans la stratégie actuellement, cela veut dire que cela fait mieux que l'olaparib.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Non, c'était au même titre. C'est « comme LYNPARZA ». Nous avons vu LYNPARZA en 2019, donc ils n'auraient pas pu se comparer. Les études ont été faites en même temps. Dans votre doctrine, quand on est en développement concomitant, vous avez la possibilité d'écrire qu'il a une ASMR IV dans la stratégie « au même titre que telle spécialité » ou « comme telle spécialité ».

M. le Président.- Tu ne ferais donc pas de différence entre ceux qui ont ou pas la mutation ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Si, dans la stratégie.

M. le Président.- Uniquement dans la stratégie ? Je ne sais pas.

M. le P^r DUFOUR.- Cela m'irait assez bien, parce que finalement c'est un peu la même problématique. L'analyse hiérarchisée est sur les déficients et sur la population globale. Tout le reste est exploratoire, avec des problèmes sur les doses.

M. le P^r DUFOUR.- Voilà, exactement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut faire « IV comme ».

M. le Président.- C'est ce que nous proposons, « IV comme », dans la stratégie.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le « comme » me gêne juste parce que ce n'est pas du tout la même population. La population de l'olaparib, ce sont les mutés BRCA1 et BRCA2. C'est une sous-population de l'indication de ZEJULA. Je ne verrais pas trop la gêne si nous donnions l'ASMR par rapport au placebo, le comparateur de l'étude, mais dans la globalité de l'indication, puisque vous avez une démonstration avec 5,6 mois de gain en survie sans progression par rapport au placebo. Est-il gênant de donner un IV par rapport au placebo ?

M. le D^r BINARD.- Si nous votons par rapport au placebo, c'est que nous considérons qu'il n'y a rien d'autre, en fait. Sinon, quand nous considérons qu'il y a autre chose que l'on peut donner, nous votons dans la stratégie.

M. le Président.- Oui, mais en même temps notre chef de projet a raison, ce n'est pas la même population, et faire un « IV comme » sur des populations différentes est un peu compliqué.

M^{me} KONE, pour la HAS.- En plus, LYNPARZA c'était aussi une étude versus placebo, et vous avez mis un IV dans la stratégie et non pas un IV versus placebo. On ne va pas s'en sortir.

M. le Président.- Est-ce que nous en restons au « IV comme » ou pas ? Cela m'ennuie un peu, avec le commentaire de notre chef de projet.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vu la situation, je me demande si le plus juste n'est pas de faire deux ASMR. À la rigueur, cela pourrait être IV, mais pas pour les mêmes raisons. Cela peut être « IV comme l'olaparib » dans la stratégie thérapeutique dans la même population que l'olaparib, pour dire que nous les mettons au même niveau, et un IV par rapport au placebo dans la population différente, mais pas « comme LYNPARZA ».

M. le Président.- Pas forcément un IV, d'ailleurs.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, pardon.

M. le Président.- Dans ce cas, cela veut dire que nous voterions deux ASMR.

M. le P^r GUILLOT.- C'était le sens de ma question initiale à Patrick, qui n'y était pas très favorable au début, mais pourquoi pas ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce qui vous ferait voter différemment, c'est le besoin qui n'est pas le même, puisque dans un cas vous avez une alternative et dans l'autre vous n'en avez pas puisque c'est le premier médicament que vous voyez pour ceux qui n'ont pas d'anomalie.

M. le D^r BINARD.- Cela veut dire que nous cotons aujourd'hui une ASMR sur des données exploratoires. C'est cela ?

M. le P^r CLANET.- Cela me gêne beaucoup.

M. le D^r BINARD.- C'est un bon début.

M^{me} le D^r DEGOS.- Continuons le combat.

M. le P^r DUFOUR.- Vous allez mettre un SMR important sur des résultats complètement différents. On gagne 10 mois d'un côté et 2 mois de l'autre.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Alors il faut globaliser.

M. le Président.- Alors nous faisons « IV comme ». Est-ce que nous votons d'emblée un « IV comme » ou est-ce que nous revotons tout, SMR et ASMR ?

M. le P^r CLANET.- Il n'y a pas d'ISP ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Ils ne demandent pas d'ISP.

M. le Président.- Non, mais est-ce justifié ou pas ?

M. le P^r DAUBERT.- Il n'y a pas d'effet sur la survie globale.

M. le Président.- Est-ce que nous le votons quand même ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Est-ce qu'ils le demandent ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai l'impression qu'il n'y a pas vraiment de débat au regard de votre doctrine.

M. le Président.- Ma question est de savoir si nous répondons sur un ISP. Nous disons tous qu'il n'y a pas d'ISP, d'accord, mais je préférerais que nous votions sur l'ISP. C'est plus clair.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. Nous votons donc sur ISP, oui ou non, cotation du SMR important ou modéré, et cotation de l'ASMR en global.

M. le Président.- Pour mémoire, si c'est « comme », c'est SMR important et ASMR dans la stratégie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

SMR important : 16 voix

Abstention : 1 voix

ASMR de niveau IV dans la stratégie : 16 voix

Abstention : 1 voix

Absence d'ISP : 16 voix

Abstention : 1 voix

(La commission s'exprime en faveur d'une absence d'ISP, d'un SMR important et d'une ASMR de niveau IV « comme IVI PARZA » dans la stratégie.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc « IV comme ».

M. le Président.- Très bien.