



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 février 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.

Seul l'avis d'

**Examen — Extension d'indication — RUBRACA 200 — 250 — 300 mg
(rucaparib (camsilate de)) — INTSEL CHIMOS (CT-20616)**

M. le Pr COCHAT, Président. - On passe au dossier RUBRACA, qui doit nous être présenté par la chef de projet, avec Julien Péron comme expert, et auparavant une contribution de l'association IMAGYN. C'est à la chef de projet.

M^{me} LUZIO, pour la HAS. - Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Une chef de projet pour la HAS. - Merci, bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'extension d'indication des spécialités RUBRACA à base de rucaparib en comprimés pelliculés dosés à 200, 250 et 300 milligrammes sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, ainsi que sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le périmètre d'indication évalué aujourd'hui correspond à celui de l'AMM obtenu le 15 novembre dernier dans l'indication en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithéial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, stade 3 et 4 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, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade au stade avancé, que 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, qui peut comprendre les mutations des gènes BRCA et une instabilité génomique et de tumeurs HRP ou HRD- 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, un statut HRD ou HRD+ et que la moitié est due à une mutation germinale ou somatique des gènes BRCA. Je laisserai Julien Péron revenir plus amplement dessus.

Pour cette demande, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV et ne sollicite pas d'ISP.

Malgré la réalisation d'une chirurgie et l'administration de chimiothérapie, notamment par carboplatine plus paclitaxel avec ou sans béravacizumab, on estime qu'environ deux tiers des patientes rechutent dans les trois années suivant le traitement, et que pour ces femmes, la survie à cinq ans est estimée à 30 %. De ce fait, pour prolonger la réponse en cas de réponse complète ou partielle à une première ligne de chimiothérapie par sels de platine et carboplatine, un traitement d'entretien peut être proposé. Le choix de ce traitement est actuellement adapté selon le stade FIGO, l'histologie tumorale, la chirurgie qui a été réalisée, la maladie résiduelle, la réponse à la chimiothérapie, le statut BRCA vis-à-vis des gènes BRCA et le statut tumoral de la recombinaison homologue.

Les recommandations françaises de Saint-Paul-de-Vence qui vous sont affichées dans cette diapositive recommandent chez les patientes avec une mutation des gènes BRCA l'utilisation de LYNPARZA en monothérapie, chez les patientes BRCA 1/2 ou une instabilité génomique, l'utilisation de LYNPARZA en association au bérvacizumab, et pour toutes les patientes indépendamment du statut HRD, l'utilisation du bérvacizumab lorsqu'il a été utilisé d'emblée en association avec la chimiothérapie standard ou le niraparib qui est utilisé là encore indépendamment du statut HRD.

Dans le cadre de l'évaluation de ce dossier, le laboratoire nous a mis à disposition les résultats de l'étude ATHENA. Le plan de développement du rucaparib en première ligne du traitement du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, repose sur une étude de phase III qui est randomisée avec un ratio 4 :4 pour 1 :1, en double aveugle, avec quatre groupes parallèles qui est multicentrique, et dont l'objectif était double, à la fois de démontrer la supériorité du rucaparib en monothérapie en traitement d'entretien par rapport au placebo dans le cadre de l'étude ATHENA-MONO et de démontrer la supériorité du rucaparib en association au nivolumab par rapport au placebo dans le cadre de l'étude ATHENA-COMBO.

Seuls les résultats de l'étude ATHENA-MONO nous ont été transmis par le laboratoire et seront présentés aujourd'hui. L'étude ATHENA-MONO comme je vous le disais, est une étude de phase III, de supériorité, randomisée avec un ratio d'allocation de 4 :1, en double aveugle, comparatif versus placebo, qui a été réalisée chez 538 patientes dont 235 avec un statut HRD, chez des patientes qui étaient atteintes d'un cancer épithelial avancé de l'ovaire, des trompes de Fallope, ou péritonéal primitif, et qui étaient en réponse partielle ou complète après une première ligne de traitement associant la chimiothérapie à vases de platine et de taxane pendant au maximum 24 mois.

L'analyse sur la survie sans progression qui constituait le critère de jugement principal a permis de mettre en évidence une démonstration de supériorité sur la SSP, à la fois dans la population HRD et dans la population ITT, donc quel que soit le statut HRD, avec respectivement une différence absolue de médiane de SSP de 17,4 mois et 11 mois. Une analyse intermédiaire non formellement prévue, mais avec un seuil ajusté pour contrôler l'inflation du risque alpha a été réalisée sur les critères de jugement hiérarchisés secondaires qui étaient la survie globale à la fois là encore dans la sous-population HRD et la population ITT, ainsi que le taux de réponse objectif, toujours à la fois dans la sous-population HRD et la population ITT.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le rucaparib et le placebo pour le critère de survie globale chez les patients HRD, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants, et par conséquent, ces critères sont présentés uniquement à titre informatif.

Les résultats sur la qualité de vie sont le fruit d'analyses exploratoires et ne sont pas décrits sur le projet d'avis qui vous a été transmis.

Concernant le profil de sécurité, il est principalement marqué par des événements d'anémie, de fatigue et d'asthénie, ainsi que d'élévation des transaminases. Comme vous pouvez le voir,

97 % des patientes ont présenté au moins un évènement indésirable dans le groupe rucaparib, et 93 % dans le groupe placebo.

Parmi les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés, on note l'élévation des transaminases avec 43 % dans le groupe rucaparib et 10 % dans le groupe placebo. Parmi les évènements indésirables d'intérêts particuliers, il y a eu un cas de syndrome myélodysplasique et un autre cas de leucémie aiguë myéloïde, tous deux survenus dans le groupe rucaparib, et aucun cas dans le groupe placebo. Il y a eu trois décès, qui n'ont pas été considérés comme reliés au traitement, ils sont survenus dans le groupe rucaparib.

Vous avez là, à titre informatif, les courbes de survie sans progression à la fois dans la sous-population HRD et la population ITT.

Pour résumer, on peut retenir que parmi les points positifs des données qui nous ont été transmises, c'est la démonstration d'une supériorité versus placebo sur le critère de jugement principal de survie sans progression, à la fois dans la sous-population HRD et la population ITT ; un profil de sécurité reste similaire à ce qui est connu pour le rucaparib ; une absence de démonstration d'une supériorité versus placebo sur le critère de survie globale qui constituait un critère de jugement secondaire hiérarchisé ; l'absence de données chez les patientes ayant reçu du béravacizumab en association à la chimiothérapie qui auraient poursuivi le traitement par béravacizumab comme traitement d'entretien. La qualité de vie qui a été évaluée au travers d'analyses exploratoires sur le profil de sécurité du rucaparib, on note une hépatotoxicité, une hématotoxicité et des élévations des transaminases et globalement le ratio d'allocation 4 :1 de la randomisation peut être discuté.

Dans le cadre de l'instruction de ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du professeur Périn que je remercie à nouveau, et nous avons reçu une contribution écrite de l'association IMAGYN qui va maintenant vous être présentée. Merci.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- IMAGYN, c'est à l'initiative des malades atteintes de cancer gynécologique. C'est une association agréée au niveau national qui a environ 190 adhérents. On a vu récemment, ils rapportent l'impact considérable de cette maladie en fonction des stades, à la fois pour le patient et pour son environnement. Elle rappelle les PARP disponibles olaparib, niraparib. Elle écrit que les médicaments prolongent la vie des patientes et apportent un bénéfice considérable dans leur survie et leur qualité de vie, tout en mentionnant la toxicité rénale, hépatique, hématotoxique et la fatigue.

Pour l'association, le rucaparib semble plutôt bien toléré. Il présenterait des avantages au niveau de la tolérance. Ils sont donc demandeurs que ce soit rendu accessible pour augmenter l'arsenal thérapeutique dans cette indication.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Julien.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- C'est un nouveau dossier d'un inhibiteur de PARP dans le cancer de l'ovaire. On en a déjà évalué un certain nombre, d'abord en deuxième ligne et plus, et dernièrement en maintenance après une première ligne de traitement incluant chirurgie et chimiothérapie.

En situation de maintenance en première ligne, nous avons évalué quatre dossiers précédemment.

Le premier, en 2016, était le bevacizumab. C'est un traitement qui avait démontré un bénéfice d'ampleur modérée, si on le compare à tout ce qui a été montré avec des inhibiteurs de PARP, pas de bénéfice formellement démontré en survie globale. Il avait été suggéré, dans une analyse exploratoire en sous-groupe, un bénéfice en survie globale dans le sous-groupe à plus haut risque qui était les maladies de stade 4, avec une extension en dehors du péritoine, ou les maladies réséquées de façon incomplète ou non réséquées. On lui avait attribué un SMR important et une ASMR IV dans ce contexte.

Ensuite, l'olaparib, seul en monothérapie, a été évalué et réévalué récemment. Lui est réservé à un sous-groupe d'environ 25 % des patientes qui ont une mutation du gène BRCA1. Ce dossier montrait un bénéfice très important en survie sans progression, et suggérait un bénéfice en survie globale, mais qui n'était pas formellement démontré du fait que cela ne franchissait pas la limite de significativité statistique dans une analyse encore intermédiaire. On était resté à un SMR important et une ASMR IV.

Ensuite, il y a l'olaparib associé au bevacizumab, qui est réservé à un sous-groupe de 50 % des patientes qui sont les patientes avec HRD. Nous avons retenu la démonstration du bénéfice en survie globale pour cette association, ce qui fait que nous l'avons classé SMR important, ASMR III.

Enfin, il y a le niraparib seul, sans le bevacizumab. Lui concerne, comme le dossier actuel, toute la population des patientes, HRD comme HRP. Il a démontré, un peu comme ce qui vient d'être présenté, un bénéfice important en termes d'ampleur d'effet en survie sans progression, mais pas de démonstration de bénéfice en survie globale, dans le dossier que nous avions évalué à l'époque, mais également dans l'actualisation des données qui est encore immature pour la survie globale, néanmoins qui a été actualisée. Pour l'instant, il n'y a donc pas encore de démonstration de survie globale. Une nouvelle actualisation est prévue en cours d'année, pour le niraparib.

Je ne vais peut-être pas vous rappeler les données de l'étude qui ont été bien présentées, mais je vais juste faire un commentaire sur le fait que l'ampleur d'effet est cohérente avec les autres inhibiteurs de PARP évalués en première ligne sur la survie sans progression.

Si on s'intéresse aux biomarqueurs, dans le sous-groupe avec mutation de BRCA, il y a une cohérence parfaite des études pour montrer que c'est là où il y a le bénéfice en termes d'ampleur d'effet de survie sans progression le plus important. Le sous-groupe HRD, c'est un peu plus difficile de réunir toutes les publications qui ont été faites. Pourquoi ? Parce que le test HRD utilisé n'est pas toujours le même. On a l'impression d'une belle cohérence quand c'est le test de Myriad qui est utilisé, entre les études VELIA, PRIMA et PAOLA. Mais deux autres tests ont été utilisés dans des essais de phase III : un test utilisé dans une étude chinoise qui est l'étude PRIME, où l'on avait l'impression que ça marchait aussi bien qu'on soit HRD ou HRP ; et l'étude actuelle qui utilisait un autre test qui est supposé regarder la même chose au niveau biologique, mais c'est un autre test et qui était le test de *Foundation Medicine*.

Je vais également rappeler que chez les patientes qui n'ont pas été exposées aux inhibiteurs de PARP en maintenance en première ligne, les inhibiteurs de PARP sont disponibles et sont utilisés en ligne ultérieure en cas de maladie sensible au platine, c'est-à-dire que la maladie met plus de six mois à reprogresser après la fin de la chimiothérapie. C'est un biomarqueur, qui est historiquement très utilisé, c'est le biomarqueur de sensibilité à la chimiothérapie qui était utilisé pour sélectionner les patientes éligibles aux inhibiteurs de PARP. Évidemment, c'est moins utilisé maintenant que les inhibiteurs de PARP sont de plus en plus utilisés dès la première ligne.

On pourra revenir, si vous avez des questions, à l'étude ATHENA, je ne vais peut-être pas revenir dans le détail sur cette étude, puisque cela a déjà été présenté. Je vais arriver directement à ma conclusion.

Les points forts que je considère comme démontrés, c'est qu'il y a un bénéfice démontré en termes de survie sans progression dans la population globale, dans le sous-groupe exploratoire des patientes HRP, celles où on pourrait s'attendre à, au moindre bénéfice des inhibiteurs de PARP, il y a l'air d'y avoir un bénéfice. Certes il est moins important que chez les HRD, mais c'est un bénéfice qui est tout de même présent. Dans une étude très exploratoire de la qualité de vie, on ne voit pas de détérioration apparente de la qualité de vie des patients, mais je ne suis pas certain que ce soit réellement conclusif.

Autre commentaire favorable, c'est une population qui correspond assez bien à la population traitée en routine, des patientes qui ont été opérées, souvent complètement, des patientes qui ont reçu une chimiothérapie de référence. Il n'y a pas eu de tri dans les patientes comme avec d'autres études antérieurement présentées, on a donc un panel représentatif des cancers de l'ovaire qu'on pourrait voir en pratique courante.

Je repère un certain nombre de points faibles à l'étude. La randomisation en quatre groupes. D'ailleurs, c'est présenté comme une étude à quatre bras, mais en réalité, ce sont deux études mono-bras mises ensemble avec une répartition du risque alpha entre les deux comparaisons prévues. On n'est pas sur un schéma où on va comparer deux bras à deux bras, mettre les bras ensemble, on compare vraiment le bras A au bras B, puis le bras C au bras D.

Ce qui fait que, même si en totalité, il y a pas mal de patientes qui ont été incluses dans cette étude, quand on regarde les effectifs de la comparaison qu'on évalue aujourd'hui, c'est relativement modeste, en tout cas pour le groupe placebo. Puisqu'il y a 427 patientes incluses dans le groupe rucaparib, ça, c'est bien, mais seulement 111 dans le bras placebo.

En termes de puissance, c'était probablement suffisant, ça correspond à leur calcul d'effectifs, mais dès que l'on va commencer à faire des analyses en sous-groupe, ce qui doit être fait pour réellement bien interpréter ces données, on va être très limité, évidemment, par la taille de l'échantillon.

Autre limite que j'ai déjà un peu citée, c'est que le *testing* HRD était différent de celui qui est implémenté en routine actuellement. Ça veut regarder la même chose, mais ce n'est pas le même.

Deuxième autre critique, c'est le suivi qui est modeste. Quand je dis que c'est une critique, il y a un suivi médian de 26 mois, ce qui est pas mal pour une première présentation de dossier, mais ce qui est évidemment bien inférieur au suivi actualisé, des essais disponibles pour évaluer l'olaparib et le niraparib, respectivement. C'est normal puisque celui-ci arrive plusieurs années après. Autre critique majeure, c'est qu'il n'y a pas d'effets démontrés en survie globale et il n'y a même pas de tendance, c'est-à-dire qu'après ce sont des données très immatures, puisqu'il y avait environ 15 % des événements dans le groupe HRD qui étaient observés. Ce sont vraiment des données très immatures, néanmoins, on ne peut pas se dire encouragé par la tendance.

Au niveau profil de tolérance, je ne vois pas d'argument pour le positionner comme favorable par rapport à l'olaparib et le niraparib. J'ai presque envie de dire au contraire, il y a une vigilance à avoir importante sur les toxicités hépatiques qui sont une toxicité de classe, mais qui sont dans des chiffres bien inférieurs avec le niraparib et l'olaparib. C'est plutôt un problème en plus.

Sinon les autres événements indésirables sont effectivement un peu des effets de classe, c'est-à-dire des nausées, de l'asthénie et un risque de myélodysplasie. Là, vous avez vu qu'il y en a quelques unités qui ont été observées, avec un délai pourtant assez court. Pour rappel, dans les autres essais en première ligne, avec les délais correspondants, on n'avait pas d'alerte. C'est tout de même un élément à suivre de près dans le futur.

Une autre limite importante, vous comprenez un peu ma situation, c'est que je repère plusieurs limites au dossier, aucune qui ne me paraît, si elle était toute seule bloquante, mais ça fait plusieurs limites successives que je cite, c'est le développement tardif par rapport aux autres molécules. Il se pose même la question de la concomitance ou non des développements.

Je vais vous donner les dates exactes. La période d'inclusion s'étendait d'octobre 2018 à septembre 2020. Le niraparib est disponible depuis juillet 2020 dans le cadre d'une ATU, et la fin des inclusions dans l'étude PRIMA datait de juin 2018, et les données avaient été rapportées en septembre 2019. Ce qui veut dire qu'en gros, les données de l'étude du niraparib avaient été rapportées et publiées exactement au milieu de la période d'inclusion du rucaparib. J'ai donc envie de dire qu'on peut considérer la concomitance même si elle est tardive.

Pour l'olaparib, dans le sous-groupe BRCA, c'est 25 % des patientes, celui-ci est disponible depuis mars 2019, dans le cadre d'une ATU également. La première publication date de décembre 2018, à peu près au même moment que les inclusions ont commencé dans l'étude ATHENA. Je considère là, que la concomitance est difficile à retenir pour ce sous-groupe BRCA, et rajouté au fait qu'avec l'olaparib, on a tout de même maintenant une assez bonne démonstration qu'il y a un effet sur la survie globale, je suis gêné par le fait qu'on puisse proposer comme une alternative sans réfléchir le rucaparib à ce qui existe déjà, notamment à base de l'olaparib, chez ces patientes, HRD et BRCA muté.

Je serai ravi de discuter, parce que je trouve délicat l'évaluation de ce dossier, notamment du fait de sa présentation tardive. Effectivement, les données rapportées sont à peu près les

mêmes que celles que le niraparib avait rapportées lors de sa présentation initiale, mais cela fait déjà pas mal d'années, et des données actualisées ont été présentées depuis.

M. le Pr COCHAT, Président. - OK. Très bien. Merci à toi. Il n'y avait pas d'experts méthodo, à toi, Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - Julien, merci. Pour ce dossier, je me pose la même question que je me pose à chaque fois avec les inhibiteurs de PARP dans cette indication, c'est : ces études ne sont-elles pas des études de stratégie avec traitement immédiat versus traitement différé à la progression, et l'absence de différence démontrée en survie entre les deux stratégies ? En revanche, le fait de faire le traitement immédiatement expose bien entendu les patientes à tous les effets secondaires importants, nombreux et graves du traitement, et notamment le risque de myélodysplasie.

M. le Pr COCHAT, Président. - Je te rejoins sur le questionnement parce que je l'ai partagé longtemps, depuis les publications des données de survie globales, des essais. Quel est le rationnel à introduire le plus tôt possible un médicament ? En général en cancérologie, c'est d'espérer faire mieux quand on introduit le traitement précoce parce que les cellules cancéreuses ont acquis moins d'hétérogénéité. Le rationnel particulier dans cette situation, c'est que même si ce sont des patientes qui ont un très haut risque de rechute, il y a l'espoir chez les patientes opérées et notamment celles qui sont très sensibles à la chimiothérapie, de les guérir. C'est-à-dire que l'on a tous des cohortes de patientes qui n'ont pas récidivé dix ans après.

Le rationnel de le mettre plus tôt, c'est d'espérer évidemment faire mieux que le mettre plus tard et d'espérer pourquoi pas les guérir. Néanmoins, le fait de le mettre plus tôt dans ce cas précis, ça se prive d'un biomarqueur de prescription qui est la sensibilité à la chimiothérapie. Les stratégies ont longtemps été discutables pour moi, la stratégie de le mettre en première ligne avec des bénéfices thérapeutiques que je comprenais était discutable, tant qu'il n'y avait pas la démonstration du bénéfice en survie globale.

Il me semble que les deux études, SOLO1 et PAOLA1, qui ont toutes les deux montré pour une, la démonstration du bénéfice en survie globale, pour l'autre une très forte tendance, puisque le *hazard ratio* était bien, la p-value était bien inférieure à 0.05, mais ça ne franchissait pas le seuil de significativité statistique.

Ces deux dossiers m'ont rassuré et convaincu du rationnel de les introduire dès la première ligne.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Etienne.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président. - J'avais des questions qui étaient à peu près similaires à celles de Hugues. Tu parles de SOLO1 et de PAOLA1. Ma question était, tu me corriges si j'ai mal compris, mais en gros, on avait évalué rucaparib en 2019 dans un contexte de première récidive, où on avait mis une ASMR IV avec aussi un gain versus placebo en PFS. Je me posais la question, comme c'était il y a cinq ans, de savoir si cette étude avait été actualisée en rechute, s'il y avait un gain en survie globale qui avait été observé.

La question annexe était de savoir, dans cette étude, en première ligne, si on a le détail de savoir comment ont été traitées les patientes qui ont progressé, notamment dans chacun des groupes ? Ont-elles reçu, notamment d'avoir progressé sous rucaparib, cela grève-t-il l'effet ou l'efficacité de l'avoir plus tard ? Cela voudrait-il dire, dans ce cas, qu'on n'a pas de gain de le prescrire plus tôt, par contre qu'on surexpose avec les toxicités qui ont été évoquées, notamment hépatiques et hématologiques ?

Ont-ils décrit comment étaient traitées les patientes après progression dans chacun des groupes ? Parce que ce n'est pas pareil de progresser sous rucaparib ou de progresser sous placebo, j'imagine.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Bien sûr. Pour la première question, c'est l'essai ARIEL3 de la récidive qui a été actualisée et n'a pas démontré de bénéfices en survie globale. Cela a été commenté en expliquant qu'il y avait eu un nombre élevé de *cross over*, je parle de l'étude ARIEL3. Il y avait eu un nombre élevé de *cross over* de patientes du groupe placebo de l'essai ARIEL3 qui avaient finalement tout de même reçu des inhibiteurs de PARP plus tard. Je crois que c'était environ 50 %, mais bon, néanmoins, il n'y a pas eu de démonstration du bénéfice en survie globale en situation de rechute pour le rucaparib.

Pour les traitements d'après, c'est une très bonne question. Je n'ai pas la réponse directement. Il me paraît assez évident, parce que c'est une étude qui a été conduite essentiellement en Europe et aux USA ou en Australie-Nouvelle-Zélande, des pays où les inhibiteurs de PARP sont disponibles en situation de rechute. Je suis quasiment certain que l'intégralité des patientes du groupe placebo, si elles ont eu une rechute platine sensible, a dû avoir les inhibiteurs de PARP. Mais le chiffre, en réalité, je ne crois pas l'avoir vu.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président. - On pouvait lever l'aveugle au moment de la progression, tu sais ça ?

M. le Dr PERON, membre de la CT. - La France n'a pas participé à cette étude, donc je ne sais pas. Je ne sais pas si vous savez m'aider.

M. le Pr COCHAT, Président. - La chef de projet sait ?

Une chef de projet pour la HAS. - On n'a pas le détail précis des traitements utilisés en cas de progression, mais ce qui est indiqué dans le CSR, c'est qu'environ 53 % des patientes qui avaient entrepris le traitement ont eu finalement une progression, et que, parmi ces patientes, 11 % des patientes du groupe rucaparib ont reçu des inhibiteurs de PARP, contre 32,9 % des patients du groupe placebo. On a uniquement l'information pour l'utilisation d'inhibiteurs de PARP. Les inhibiteurs de PARP utilisés étaient l'olaparib, le niraparib, le veliparib, qui n'est pas disponible en France, et le rucaparib.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Sachant évidemment que le chiffre relativement faible peut s'expliquer par le fait qu'avec le suivi relativement modeste, les rechutes qu'on observe sont des rechutes plutôt les plus précoces, donc celles où il n'y a pas d'indication en rechute aux inhibiteurs de PARP. Si on attend, il y en aura plus, le chiffre va grossir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Julien, je voudrais savoir quelle est ta position actuellement en ce qui concerne la population HRD. Tu discutais dans ton rapport d'un éventuel SMRI, ce qui me semble logique puisqu'il n'y a pas davantage de survie comparée à l'olaparib. C'est la première question.

La deuxième question, en termes de tolérance qui est mauvaise, comment se situe-t-elle par rapport au niraparib ? Tu proposais de le valoriser aussi comme niraparib éventuellement. La tolérance est-elle du même ordre de grandeur ? Ou y a-t-il un delta en particulier hépatique qui singularise ce produit ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Il y a un delta hépatique qui est clair qui singularise ce produit. Par contre, le niraparib, à l'inverse, a un delta au niveau de la thrombopénie. Mis l'un dans l'autre, je dirais que c'est à peu près comparable en termes de charge toxique les deux. Pour les avoir un peu utilisés en situation de rechute, je dirais que c'était assez confortable. C'était assez confortable, parce qu'on ne le fait plus maintenant d'avoir le choix. Parce que si jamais les patientes qui avaient une thrombopénie forte sous niraparib et qui faisaient que le traitement n'était pas possible à administrer, cela pouvait se passer bien avec un traitement alternatif. Par contre, en termes de charge toxique, je ne les comparerai pas. Ta première question ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'était pour la population HRD.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Ce qui m'embête avec cela, c'est que, clairement, si jamais le dossier n'était que dans la population HRD, j'aurais eu envie de dire SMRI, honnêtement vu le fait que cela se compare de façon défavorable avec les résultats de l'essai PAOLA.

Néanmoins, la population est globale. Je ne vois pas de raison uniquement sur les données de l'étude de découper. C'est-à-dire que si cette étude était toute seule au monde et qu'il n'y avait pas les autres études en parallèle, je ne verrais pas de raison de découper l'indication en plusieurs morceaux.

Ce qui fait mon raisonnement, ce ne sont pas des données issues du dossier qui nous est présenté, mais des dossiers issus de l'essai PAOLA et de l'essai SOLO1 qui ont des développements partiellement concomitants. Vous avez entendu mes critiques là-dessus, mais qui sont officiellement concomitantes. Du coup, je trouve difficile de justifier ce découpage, même si c'est normal dans la pratique clinique. Je ne le donnerai jamais en situation HRD, mais pour nous, je trouve difficile de le découper, et de dire SMRI dans les HRD et SMR suffisant dans les HRP.

Pour ce qui est des HRP, je trouverais sévère de mettre un SMRI, sachant que le niveau de démonstration par rapport au niraparib est à peu près comparable.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je ne comprends pas pourquoi on ne peut pas découper ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Parce que cela vient de données externes concomitantes.

Commission de Transparence

Examen — Extension d'indication — RUBRACA 200 — 250 — 300 mg
(rucaparib (camsilate de)) — INTSEL CHIMOS (CT-20616)

M. le Pr COCHAT, Président. - Il aurait peut-être fallu le faire pour le niraparib aussi. On ne l'avait pas fait pour le niraparib.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Pour le niraparib, on ne l'a pas fait. Là, c'était strictement concomitant parce que les dossiers nous avaient été présentés en même temps. Le dossier de olaparib et bérvacizumab et le dossier de niraparib.

M. le Pr COCHAT, Président. - Francis Bonnet.

M. le Pr BONNET, membre de la CT. - J'ai peut-être une question de bétotien. Je voudrais revenir sur ce qui a été dit juste avant. Si j'ai bien compris, les patientes qui sont en récidive vont être traitées secondairement avec une asymétrie entre les deux groupes. Comment peut-on juger l'effet sur la survie globale puisque finalement, il y a un traitement de substitution pour les patientes en récidive ? Cela obère l'appréciation que l'on peut avoir sur ce critère, indépendamment de la durée de l'étude, etc.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Je suis d'accord. Cela rejoint un peu le commentaire de Hugues sur le fait que c'est quasiment un essai de stratégie : faut-il mettre un inhibiteur de PARP en première ligne ou attendre la rechute platine sensible ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - C'est quasiment toujours le cas en hémato-cancéro, non ?

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Oui. Dans les dossiers qui cherchent à faire avancer les lignes, c'est toujours un peu le cas.

M. le Pr BONNET, membre de la CT. - C'est donc un mauvais critère de jugement finalement la survie globale ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Non, parce qu'on peut imaginer que commencer tôt bénéficie aux patients. Je trouve qu'on devrait développer des critères un peu alternatifs qui intègrent la qualité de vie après la progression. Parce que comme l'a dit Etienne, après progression, ils sont non seulement en mauvais état, mais peut-être qu'on n'arrive pas à les rattraper. Je ne suis pas sûre que la comparaison de la stratégie n'ait pas de sens en survie.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Ce que dit Sylvie est décrit d'ailleurs. Les récidives sous inhibiteurs de PARP, indépendamment de ce qui est connu dans le dossier précis qui nous est présenté là, il y a tout de même maintenant une belle littérature sur les inhibiteurs de PARP, sont plus souvent chimioréfractaires qu'avant l'ère des inhibiteurs de PARP.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. On fait un vote global, Julien ?

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Il me semble pour les arguments énoncés. Vous avez vu dans les conclusions de mon rapport que j'étais hésitant sur la façon de juger.

M. le Pr COCHAT, Président. - On proposait de l'évaluer comme le niraparib, du fait de ce développement concomitant, c'est-à-dire qu'il avait un SMR important, une ASMR IV, parce qu'on n'a pas d'arguments majeurs pour voter autre chose.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - J'ai plein de petits irritants, mais je suis d'accord avec ça. Je n'ai aucun argument majeur.

M. le Pr COCHAT, Président. - Globalement, il y a plein de petits irritants. Il faut qu'on se prononce sur l'ISP aussi. Il n'y en avait pas ou il n'avait pas été demandé pour le niraparib, je ne me souviens pas.

Une chef de projet pour la HAS. - Non, il n'y avait pas d'ISP.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Vu l'alourdissement du parcours de soins et l'absence de démonstration de bénéfices en survie globale, je pense que l'absence d'ISP ne se discute pas.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Là, c'est sur la population globale ? Je ne suis pas sûre d'avoir compris.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, population globale.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - À ce moment-là, si on globalise, place dans la stratégie, il faudra mentionner que HRD est exclu, non ?

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Oui, il faudra rappeler la démonstration du bénéfice en survie globale dans la situation à HRD.

M. le Pr COCHAT, Président. - On peut passer au vote

Une chef de projet pour la HAS. - Dans la situation HRD, le bénéfice pour l'olaparib est démontré en association au bérvacizumab. C'est uniquement pour les patientes qui ont reçu du bérvacizumab en plus de la chirurgie. N'est-ce pas des patientes qui ont un profil légèrement différent ? Peut-être un état un peu plus dégradé que les patientes qui vont recevoir le rucaparib et le niraparib.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Cela reste un peu artificiel, sauf des cas très particuliers de patientes qui n'ont pas pu être opérées après trois cures, ni en initial ni après trois cures, on va effectivement mettre du bérvacizumab pour un sauvetage. Cela rejoindrait le fait que ce sont des patientes un peu plus graves. Pour la majorité des patientes, c'est un choix de mettre le bérvacizumab ou pas. En réalité, on a le choix de le mettre ou de ne pas le mettre. Du fait de la qualité de la démonstration de l'essai PAOLA, c'est vrai qu'il y a une tendance à en mettre plus que ce qu'on faisait avant l'ère des inhibiteurs de PARP pour « coller » à l'étude PAOLA.

Une chef de projet pour la HAS. - D'accord. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président. - Stéphanie, on peut passer au vote global. La proposition est de faire comme pour le niraparib, mais peut-être que c'est mieux, comme il y a l'ISP en plus de se prononcer sur ISP, SMR et ASMR.

M. le Dr PERON, membre de la CT. - Ils n'ont pas demandé l'ISP.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on le vote tout le temps maintenant, même quand ils ne le demandent pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour l'ISP, il y a 22 voix pour pas d'ISP. Pour le SMR, 21 voix important, 1 voix pour modéré. Pour le niveau d'ASMR, 13 voix pour V, 9 Mix pour IV. Pas d'ISP, important, V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien merci.

Une chef de projet pour la HAS.- Les données sur la survie globale de l'analyse finale sont attendues pour 2026, cela vous convient-il si on mentionne bien ou on souhaite être destinataire de ces résultats et que sur la base de ces résultats, vous vous réservez la possibilité d'éventuellement réévaluer le résultat ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, absolument. 2026, c'est court mais c'est ce qui était prévu.

Une chef de projet pour la HAS.- Après, on peut mettre un délai de cinq ans.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ça ne me choquerait pas qu'on mette un an de plus.

Une chef de projet pour la HAS.- Oui, on peut mettre un délai supérieur. C'est noté, merci.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ne faut-il pas mettre tout simplement quand les données seront disponibles ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, c'est bien de mettre une date tout de même, quitte d'ailleurs à revenir sur la date, parce que ça arrive que le moment venu, certains laboratoires négocient la date, mais ça fait tout de même une petite pression pour maintenir le recueil des données et nous les fournir. C'est mieux, quitte à l'ajuster si c'était nécessaire.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Si vous voulez effectivement faire quelque chose qui soit obligatoire pour le laboratoire, il faut demander une date. Vous indiquez au laboratoire que vous voulez réévaluer le produit avec telle donnée et vous indiquez une date. Soit si vous voulez juste appuyer sur le fait que vous voulez avoir ces données finales et éventuellement, en fonction de ces données, vous ferez quelque chose, là, on ne met pas de date. Vous ne donnez pas votre intention de réévaluer, vous ne donnez pas de date. Ce sont les deux choix.

M. le Pr COCHAT, Président.- Justement, là, il faut une date.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Vous souhaitez réévaluer ce produit avec une date et les données attendues sont celles du rapport de données finales.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, on met un an de plus que ce qui était proposé.

Une chef de projet pour la HAS.- D'accord.