

---

Compte-rendu de la séance du 7 mars 2019

---

**Membres de la Commission :**

Marie-Alix ALIX  
Serge ANE  
Isma AZIBI  
Marc BARDOU  
Driss BERDAI  
Michel BIOUS  
Jacques JOURDAN  
Albert TRINH-DUC

**Membres de la commission excusés :**

Raphaël FAVORY  
Hélène POLLARD  
Nathalie TELLIER

**Directeur général de l'ANSM ou son représentant :**

Marc MARTIN

**Secrétariat de la Commission :**

Magali RODDE  
Corinne CHARDAVOINE

**Participants de l'ANSM :**

Liora BRUNEL, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles  
Astrid DOUTRELUINGNE, Centre de pilotage de la stratégie européenne  
Gaëlle GUYADER, Directrice adjointe des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

**Prestataires :**

Mathieu POULESQUEN, société Codexa  
Alba GARCIA, 3.0 Production  
Nicolas CHOLET, 3.0 Production

# Ordre du jour réalisé

<b>1</b>	<b>APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 31 JANVIER 2019 .....</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>DOSSIERS THEMATIQUES .....</b>	<b>3</b>
2.1	Demande d'Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)-ATU Extension Lynparza® (Olaparib) (pour avis)	3

*Le quorum est atteint avec 8 membres présents.*

*Le Président ouvre la séance à 13 heures.*

## **1 Approbation du compte-rendu de la commission du 31 janvier 2019**

*Le compte-rendu de la Commission du 31 janvier 2019 est approuvé à la majorité des votants (sept voix favorables et une abstention).*

*Pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Albert TRINH-DUC*

*Abstention : Jacques JOURDAN*

Jacques JOURDAN explique qu'il s'est abstenu de voter, car il était absent lors de la réunion précédente. Il souligne cependant l'excellent niveau des discussions qui s'y sont tenues.

Marc BARDOU confirme que le dossier avait été suffisamment bien préparé pour garantir la qualité des débats, sur un dossier pourtant complexe.

Annonce des conflits d'intérêts (pour information)

*Aucun conflit d'intérêts n'est déclaré pour les dossiers présentés.*

Marc BARDOU rappelle que les Commissions consultatives étant reconduites jusqu'au 28 juin 2019, les dernières séances de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque se tiendront le 25 avril et le 13 juin. Tous ses membres ont reçu les appels à candidatures pour siéger au sein des Comités scientifiques permanents, et sont encouragés par l'ANSM à renouveler leur participation aux instances lors de la prochaine mandature.

## **2 Dossiers thématiques**

### **2.1 Demande d'Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc)-ATU Extension Lynparza® (Olaparib) (pour avis)**

*Les évaluateurs de l'ANSM rejoignent la séance à 13 heures 19.*

Un évaluateur de l'ANSM explique que la demande d'ATUc du Lynparza® (olaparib) porte sur l'indication suivante : « *en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine* ».

100 patientes pourraient bénéficier de cette ATU chaque année. La posologie proposée est de 300 mg, deux fois par jour, par voie orale. L'olaparib dispose déjà d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Il appartient à la classe des inhibiteurs de PARP, qui agissent sur les mécanismes de réparation de l'ADN. Il avait obtenu sa première AMM en décembre 2014 en monothérapie, dans le traitement de maintenance du cancer de l'ovaire en rechute, après une deuxième ligne de chimiothérapie à base de platine, avec un Service médical rendu (SMR) reconnu comme important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) de type IV.

*Gaëlle GUYADER rejoint la séance à 13 heures 21.*

L'évaluateur de l'ANSM indique ensuite que la forme comprimés a obtenu une AMM en mai 2018 dans cette même indication. Cette forme galénique sera disponible à compter du mois de juin 2019 en France.

En août 2018, le Lynparza® a fait l'objet d'une demande d'extension d'AMM européenne pour la forme comprimés, dans l'indication revendiquée dans le cadre de l'ATUc, c'est-à-dire en maintenance après une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

Le produit dispose par ailleurs d'une AMM aux États-Unis dans cette indication depuis le 19 décembre 2018.

L'évaluateur de l'ANSM rappelle que la forme épithéliale représente près de deux tiers des cancers de l'ovaire. Son incidence était estimée, en 2015, à 4 600 nouveaux cas détectés en France au cours de l'année. Cette pathologie s'accompagne d'un pronostic assez péjoratif, avec peu d'alternatives médicamenteuses disponibles et efficaces. 70 % des patientes rechutent au cours des trois années suivant le premier traitement, et le taux de survie globale à cinq ans s'établit à 30 %. La majorité des décès survient dans les

deux premières années. Ce cancer constitue la quatrième cause de mortalité par cancer chez la femme, avec 3 100 décès par an.

Le diagnostic précoce de la maladie s'avère très difficile. De ce fait, 75 % des patientes présentent une maladie avancée au moment du diagnostic (stade III ou IV), avec un taux de survie à cinq ans inférieur à 20 %. Les mutations germinales sur le gène BRCA représentent environ 15 % des cancers de l'ovaire diagnostiqués.

Le schéma thérapeutique des cancers de l'ovaire en rechute inclut, au moment du diagnostic, une chirurgie initiale ou d'intervalle. Cette dernière est suivie d'une première ligne de traitement à base de platine, pendant six cycles de trois semaines au maximum. Une deuxième ligne de traitement de chimiothérapie à base de platine intervient ensuite à la rechute, puis un traitement d'entretien par olaparib à chaque rechute, tant que les patientes sont sensibles aux platines.

80 % des patientes répondent au traitement initial. Le taux de rechute dans les deux à trois ans suivant le traitement atteint cependant 70 %, avec des chances diminuées de guérison à chaque rechute. Aucune démonstration d'efficacité d'une prolongation de la chimiothérapie au-delà de six cycles n'a pour l'heure été apportée. Cette option serait en tous les cas limitée par la toxicité cumulative de la chimiothérapie aux niveaux neurologique, rénal et hématologique. Dans ce contexte, l'administration d'un traitement de maintenance apparaît nécessaire afin de diminuer ce taux de rechute.

Le bévacicumab, qui dispose d'une AMM européenne, est administré en même temps que la première ligne de traitement, et prolongé 15 mois en maintenance. Il est par ailleurs non spécifique du statut BRCA. Son efficacité se révèle toutefois assez limitée pour les patientes présentant des défauts de réparation. La survie sans progression est ainsi estimée avec un *hasard ratio* de 0,95, avec une médiane de 19,6 mois, cette efficacité étant toutefois diminuée dans les sous-groupes mutés BRCA. Il n'existe donc pas de thérapie ciblée et approuvée en Europe dans cette situation.

Les données supportives de l'ATUc et de l'extension d'indication sont issues de l'essai SOLO1. Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée 2/1, multicentrique, en double aveugle, *versus* placebo. Les patientes incluses dans l'essai devaient être majeures, présenter un cancer sévère ou endométrioïde de l'ovaire avancé à haut risque de haut grade. Elles devaient avoir reçu une chirurgie initiale ou d'intervalle, être porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2, avoir terminé une chimiothérapie de première ligne à base de platine, et être en réponse complète ou partielle après cette première ligne. Leur statut ECOG devait être de 0 ou 1.

260 patientes ont été randomisées dans le bras olaparib, et 131 dans le bras placebo. Le traitement était administré jusqu'à progression, ou pendant deux ans au maximum sans maladie, ou encore plus de deux ans pour les patientes présentant une maladie résiduelle à deux ans pour lesquelles l'investigateur considérait qu'il y avait un bénéfice à continuer le traitement.

Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression (SSP), évaluée par les investigateurs puis confirmée par un comité de relecture indépendant. La réponse a été stratifiée en fonction de la réponse au platine, complète ou partielle. Les critères secondaires incluaient :

- la survie globale ;
- le délai entre la randomisation et la deuxième progression (SSP2) ;
- le délai entre la randomisation et le premier traitement ultérieur ;
- le délai entre la randomisation et le deuxième traitement ultérieur ;
- le délai entre la randomisation et l'arrêt définitif du traitement ;
- la qualité de vie ;
- la tolérance.

La randomisation a été correctement effectuée, ce qui permet d'obtenir deux bras équilibrés, avec un âge médian de 53 ans. Les patientes présentaient principalement un cancer de stade III, en réponse complète après une première ligne de chimiothérapie à base de platine, d'histologie séreuse, et un marqueur CA-125 inférieur à la normale. La majorité d'entre elles présentaient une mutation BRCA1. 98 % d'entre elles avaient reçu une chirurgie.

La SSP a été évaluée à 50,6 % de maturité. L'olaparib a permis de réduire le risque de progression de 70 % après une première ligne de chimiothérapie à base de platine. La médiane de SSP n'a pas été atteinte dans le bras olaparib, et s'élève à 13,8 mois dans le bras placebo. Quatre ans après le traitement, 52,6 % des patientes n'avaient pas progressé dans le bras olaparib, contre 11,4 % des patientes dans le bras placebo. Ces données ont été confirmées par le centre de relecture indépendant. L'évaluateur de l'ANSM précise que cette efficacité a été observée dans tous les sous-groupes de l'étude.

S'agissant de la survie globale, l'immaturation des données ne permet pas de tirer de conclusions. L'ANSM a demandé à disposer des données actualisées dans le cadre de l'AMM.

Les résultats relatifs au critère SSP2 sont quant à eux favorables à l'olaparib, avec un hazard ratio de 0,5, et une médiane non atteinte dans le bras olaparib, alors qu'elle s'établit à 41,9 mois dans le bras placebo. Le produit n'impacte donc pas négativement la reprise de platine ultérieure, et semble même revêtir un effet positif.

Les autres critères secondaires plaident également en faveur de l'olaparib, qu'il s'agisse des délais entre la randomisation et le premier traitement ultérieur, le deuxième traitement ultérieur, ou l'arrêt du traitement. Le taux de réponse objective, qui concerne les patientes présentant une maladie résiduelle lors de la randomisation, est lui aussi favorable à l'olaparib, avec notamment 27,8 % de réponses complètes dans le bras olaparib.

Le profil de sécurité correspond à celui qui avait été observé lors de l'examen de l'AMM actuelle. Ainsi, dans le bras olaparib, 98,5 % des patientes ont présenté un événement indésirable, dont 39,2 % un événement indésirable de grade supérieur ou égal à 3. 20,8 % d'entre elles ont présenté un événement indésirable grave, et 11,5 % un événement indésirable ayant conduit à un arrêt définitif du traitement (notamment des nausées et des anémies). Une interruption du traitement s'est avérée nécessaire pour 49,2 % des patientes, et une réduction de dose pour 28,2 % d'entre elles.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés incluent les troubles gastro-intestinaux, la fatigue ou l'anémie. Les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 concernent principalement l'anémie. Ils ont conduit à une réduction de dose chez 17 % des patientes, à une interruption du traitement chez 22 % d'entre elles, et à un arrêt définitif du traitement chez 2,5 % des patientes. Une transfusion sanguine a été nécessaire pour 23,8 % des patientes, dont 11,2 % ont dû avoir recours à plusieurs transfusions. Cette toxicité ne présente pas d'effet cumulatif et intervient principalement pendant les quatre premiers mois de traitement.

Les risques potentiels et identifiés faisant l'objet d'un suivi étroit dans le cadre de l'AMM incluent le syndrome myélodysplasique et la leucémie myéloïde aigüe. Les incidences observées à ce titre dans l'essai SOLO1 s'avèrent relativement similaires à celles observées dans les précédents essais. Le même constat vaut pour les cancers secondaires, qui étaient plus fréquents dans le bras placebo d'étude SOLO1. Enfin, l'incidence de pneumopathies inflammatoires observées reste cohérente avec celle qui ressortait des études antérieures sur l'olaparib.

Diapo « Points clés »

Le groupe de travail en oncologie et hématologie (GTOH) a émis un avis favorable sur l'olaparib le 14 décembre 2018, dans l'indication suivante : « *en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA1/2 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine* ».

L'avis de la Commission est requis sur cette indication.

Gaëlle GUYADER présente ensuite le nouveau dispositif d'ATUc d'extension d'indication, qui est inscrite dans la Loi de Financement de la Sécurité sociale (LFSS) depuis le 1<sup>er</sup> mars 2019. Plusieurs dispositifs ont en effet été créés afin de mettre à disposition différentes innovations de la façon la plus anticipée possible. Dans ce cadre, les ATUc d'extension d'indication sont entrées en vigueur au 1<sup>er</sup> mars, le décret d'application étant attendu pour définir les modalités de remboursement et de prise en charge financière.

Ce dispositif répond à un besoin particulièrement important en oncologie, pour laquelle la dynamique de développement conduit, pour une indication donnée, à mener des recherches étendues sur une autre indication. Ces ATUc d'extension répondent aux mêmes critères que les ATUc classiques, avec un circuit de pharmacovigilance similaire. Pour le dossier olaparib, qui constitue le premier régi par ce dispositif, des rapports périodiques de sécurité additionnels ont cependant été prévus, ainsi qu'une analyse par un Centre régional de pharmacovigilance (CRPV).

Driss BERDAI croit comprendre que le dispositif d'ATUc d'extension d'indication ne présente un intérêt que pour les produits n'étant pas encore accessibles. Dans le cas contraire, le produit pourrait en effet être utilisé hors AMM. Ce dispositif permet ainsi, pour un produit non encore en accès courant, de procéder à une utilisation dans une nouvelle indication.

Gaëlle GUYADER le lui confirme, et ajoute qu'il permet également d'inscrire cette utilisation dans un cadre sécurisé, avec une prise en charge à un prix négocié. L'utilisation de produits hors AMM, si elle est possible, ne donne en effet pas lieu à un remboursement.

Driss BERDAI suppose en outre qu'en cas de difficulté d'accès à un produit après la délivrance d'une AMM, ce nouveau dispositif permet d'envisager un élargissement du champ de l'ATUc.

Gaëlle GUYADER confirme que tel est bien le cas.

S'agissant de l'olaparib, Marc BARDOU constate que, pour les cancers de stades III et IV, la survie à cinq ans reste inférieure à 20 %. Or, si les données de survie globales de l'essai SOLO1 sont considérées comme non matures, elles portent tout de même sur un suivi de 50 mois, et le taux de décès observé dans les deux groupes est inférieur à 80 %. Marc BARDOU rappelle en outre que les *cross-overs* n'étaient pas autorisés dans l'étude. Il s'interroge donc sur la discordance entre le pronostic extrêmement péjoratif annoncé, et des patientes affichant un taux de survie de 80 % après quatre ans et demi de traitement dans l'étude SOLO1. En l'occurrence, l'absence de maturité des données de survie globale n'est pas due à une étude trop courte, mais à une survie très largement supérieure aux prévisions.

Un évaluateur de l'ANSM explique que les courbes de données de survie actuelles incluent les traitements ultérieurs.

Marc BARDOU remarque néanmoins que les patientes du groupe placebo affichent elles aussi un pronostic nettement plus favorable que dans les prévisions initiales. Il souhaite donc connaître les produits qui leur ont été administrés.

Un évaluateur de l'ANSM indique que les patientes du groupe placebo ont également reçu des inhibiteurs de PARP en traitement ultérieur, ce qui améliore leur survie.

Dans ce cas, Marc BARDOU ne perçoit pas réellement l'intérêt d'administrer l'olaparib dès après la première ligne de traitement, dès lors que le bénéfice final par rapport à une prise en charge laissée au choix du prescripteur apparaît limité.

Un évaluateur de l'ANSM souligne que le bras olaparib affiche un délai médian avant la rechute supérieur de trois ans à celui du bras placebo, ce qui constitue une donnée considérable.

Marc BARDOU en déduit que l'intérêt de l'olaparib consiste à retarder l'administration du deuxième traitement.

Un évaluateur de l'ANSM sera en mesure de répondre plus précisément à cette question dès lors que l'ANSM disposera de données matures sur la survie globale.

Marc BARDOU relève que la question qui se pose est donc celle de l'urgence qu'il y a à proposer ce médicament, dès lors que d'autres anti-PARP peuvent être proposés en maintenance et que le profil de tolérance de l'olaparib n'est pas dénué d'événements indésirables.

Gaëlle GUYADER estime néanmoins que le profil de tolérance de ce produit n'est pas préoccupant au point de remettre en cause son bénéfice démontré.

Marc BARDOU remarque toutefois que le produit ne présente pas de bénéfice en termes de qualité de vie et qu'aucune tendance ne se dessine, en matière de survie globale, par rapport au placebo. Son seul bénéfice consiste donc à accompagner la première ligne de traitement afin de retarder la prise d'un troisième médicament.

Gaëlle GUYADER rappelle que ce troisième médicament présente lui-même un profil de toxicité connu et évident. Le refus de cette ATUc reviendrait à nier l'existence d'un besoin et à conserver l'arsenal thérapeutique actuel, pour des patientes qui font face à un pronostic sombre et n'échapperont pas à une thérapie lourde ultérieure. En termes de qualité de vie, le fait de retarder la rechute pendant une ou plusieurs années représente un progrès considérable pour ces patientes.

Albert TRINH-DUC ne conteste pas ce point. Il souhaiterait cependant obtenir des précisions sur ces rechutes, dès lors que leur effet sur la qualité de vie des patientes n'a pas pu être apprécié.

Un évaluateur de l'ANSM explique que les rechutes sont évaluées sur la base des critères RECIST et du taux de CA-125.

Au-delà de l'intérêt intellectuel à retarder la récurrence, Albert TRINH-DUC souligne qu'il pourrait s'avérer difficile de convaincre les patientes de l'intérêt de l'olaparib, dont les effets indésirables sont non négligeables, et dont les résultats en termes de qualité de vie ne diffèrent pas réellement de ceux du bras placebo. Les résultats de l'étude peinant à se matérialiser dans la vraie vie, Albert TRINH-DUC souhaite obtenir davantage de précisions. Il demande par exemple si l'ECOG évolue au cours du suivi, ou encore si le niveau d'autonomie des patientes est plus élevé, après quatre ans, pour les patientes traitées par olaparib.

Un évaluateur de l'ANSM répond qu'aucune différence cliniquement significative n'a été observée en matière de qualité de vie entre les bras olaparib et placebo.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute ne pas disposer d'informations relatives à l'ECOG ou à l'autonomie dégradée des patientes.

Michel BLOUR souligne que le fait de retarder la récurrence permet de retarder l'utilisation des platines. Or, la toxicité des platines est cumulative et se traduit par exemple par des neuropathies sévères ou des atteintes rénales. Le simple fait de retarder ces effets indésirables constitue une avancée.

Albert TRINH-DUC en convient. Il note simplement que ces données restent théoriques, et ne se vérifient pas encore dans la vraie vie.

Un évaluateur de l'ANSM observe que les discussions qui se tiendront avec la patiente lors de la prescription du produit devront permettre d'aborder ces aspects, et notamment les données d'efficacité et le profil de toxicité de l'olaparib. Les patientes pourront ainsi apprécier le bénéfice lié à un retardement de la récurrence, au regard du risque consistant à avoir des nausées ou subir de l'anémie durant les quatre premiers mois de traitement.

Albert TRINH-DUC note tout de même que 10 % des patientes du bras olaparib ont interrompu le traitement, malgré leur forte motivation initiale.

Gaëlle GUYADER explique que ces données ne sont généralement pas appréciées dans les données d'AMM en oncologie. Si de nombreux dossiers présentés à l'ANSM mettent en évidence des résultats immatures ou très modestes, en l'occurrence, dans ce dossier, les résultats apparaissent réellement tangibles. Il est en effet rare de disposer de données démontrant une telle efficacité.

Marc BARDOU insiste néanmoins sur le fait qu'il est également très rare de n'observer, quatre ans et demi après le traitement, aucun bénéfice en termes de survie globale par rapport au placebo.

Un évaluateur de l'ANSM répète que, les données relatives à ce critère étant immatures, il est impossible de conclure sur ce point.

Gaëlle GUYADER signale en outre que le dossier soumis à la Commission est une demande d'ATU. Le niveau de preuve exigé s'agissant du rapport bénéfice/risque n'est donc pas le même que pour une demande d'AMM.

Jacques JOURDAN estime que les cohortes historiques rendent difficile l'interprétation de l'actualité des traitements. Elles reposent en effet sur des qualifications différentes, avec des pronostics putatifs variables. Par ailleurs, la population considérée, qui présente un âge moyen d'environ 65 ans, inclut des personnes d'âge avancé, pour lesquelles l'utilisation des platines devient difficile. Dans un tel contexte, l'appréciation des réutilisations ultérieures de sels de platine s'avère délicate. Ces populations ont en outre été traitées de façon très variable, certaines patientes ayant reçu trois cures de platine tandis que d'autres en ont reçu six. Les patientes présentent ainsi des historiques toxiques et médicamenteux différents, ce qui complique l'analyse en vue de la réutilisation d'un produit potentiellement toxique.

Jacques JOURDAN évoque ensuite la problématique de la tolérance, et notamment de la tolérance hématologique, qui lui semble faire l'objet d'une présentation particulière. Il s'interroge notamment sur l'utilisation, pendant l'étude, de facteurs de croissance hématopoïétiques. Les neutropénies sont interprétées comme pouvant être rattachées au traitement. Or, le dossier fourni par la firme distingue trois classifications distinctes pour les neutropénies, ce qui l'amène à s'interroger sur l'utilisation de facteurs de croissance.

Un évaluateur de l'ANSM ne dispose pas de cette information dans le cadre de l'ATU. Ces éléments pourraient en revanche être discutés dans le cadre de la procédure d'AMM.

Marc BARDOU observe que 40 % des patientes du bras olaparib ont présenté un événement indésirable de grade supérieur ou égal à 3, et 20 % un événement indésirable sévère, ce qui constitue une proportion non négligeable.

Michel BLOUR ne juge pas ce profil particulièrement inquiétant, notamment par comparaison avec les platines.

Jacques JOURDAN note simplement que les effets indésirables liés à l'olaparib ont conduit à une grande hétérogénéité dans la poursuite du traitement notamment, sa posologie, ses interruptions. Cette situation reflète l'impact des effets secondaires de grade 3.

Michel BLOUR en déduit que ces effets sont gérables.

Un évaluateur de l'ANSM précise que la dose de traitement effectivement reçue pendant l'essai représentait 94 % de la dose planifiée.

Michel BLOUR remarque que le dossier met tout de même en évidence une adaptation temporaire de la posologie du traitement à chaque patient, ce qui constitue d'ailleurs l'intérêt du produit.

Serge ANE souhaiterait lui aussi mieux comprendre la différence manifeste entre la survie sans progression et la survie globale. Si la survie globale est évidemment impactée par la progression de la maladie, il conviendrait de connaître les critères de définition retenus pour chacune de ces survies, afin de tenter d'expliquer la différence entre ces deux tendances.

Un évaluateur de l'ANSM explique que l'analyse SSP s'appuie sur l'analyse de la progression et de la rechute, la survie globale est appréciée au regard du nombre de décès. Il se trouve que les décès constatés ont été trop peu nombreux pour tirer des conclusions en la matière.

Albert TRINH-DUC relève que le médicament est disponible depuis 2014 dans l'indication visée, à l'exception du caractère récidivant de la pathologie. Il s'enquiert de l'usage actuel de ce produit par les oncologues, et de l'existence d'études post-AMM, de rapports relatifs au plan de gestion des risques (PGR), ou encore de rapports temporaires de sécurité. L'olaparib devrait, en toute logique, être proposé à toutes les patientes stabilisées après une première cure de platine. Or, seules cinq patientes sont mentionnées. Albert TRINH-DUC souhaite donc savoir si, dans la pratique, les oncologues se sont réellement approprié le médicament et si le plan de gestion des risques (PGR) a mis en avant des signaux particuliers.

Gaëlle GUYADER répond que les résultats du PGR ne sont pas encore connus, le *Periodic safety update report* (PSUR) étant toujours en cours d'évaluation.

S'agissant de la pratique, elle confirme que l'olaparib est largement utilisé, et considéré comme une réelle opportunité thérapeutique dans sa première indication et est intégré aux recommandations actuelles. Son extension d'indication est également très attendue. Elle modifiera la pratique des oncologues dans la mesure où elle imposera un test systématique de la mutation BRCA, mais cette évolution devrait s'avérer bénéfique, puisqu'elle permettra un accompagnement génétique des patientes. Cet élément de connaissance de la pathologie s'avérera précieux, y compris pour la suite des traitements.

Albert TRINH-DUC s'enquiert du nombre de patientes traitées par olaparib.

Un évaluateur de l'ANSM indique que 460 patientes ont été traitées, à l'échelle internationale. Les données françaises ne sont en revanche pas disponibles. Au vu de l'attente exprimée par les prescripteurs sur l'indication visée par l'ATUc, l'utilisation de l'olaparib devrait en tous les cas devenir quasi-systématique chez les patientes présentant une mutation BRCA.

Albert TRINH-DUC en déduit que les chiffres d'utilisation du produit devraient s'avérer conséquents. L'historique des données de l'Assurance maladie aurait donc présenté un intérêt.

Un évaluateur de l'ANSM souligne que le dernier PSUR concluait pour l'AMM à un profil de sécurité conforme à celui décrit dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), et que la seule modification demandée consistait à mentionner la toux comme effet indésirable. Le risque d'erreur médicamenteuse entre les gélules et les comprimés est quant à lui encadré par des communications auprès des patients et des prescripteurs. Plusieurs signaux ont par ailleurs été étudiés, sans mettre en évidence de lien de causalité avec le produit. Enfin, l'ANSM reçoit annuellement des rapports sur les syndromes myélodysplasiques et les cancers secondaires.

L'Institut national du Cancer (INCa) a par ailleurs émis des recommandations en 2017 sur la prise en charge par des anti-PARP des patientes présentant une mutation BRCA. Ce document est donc disponible et sera mis à jour prochainement, afin de favoriser une amélioration des délais des résultats des tests génétiques.

Serge ANE demande si le nombre de cycles de platine, compris entre quatre et neuf dans le cadre de l'étude, est susceptible d'influencer la tolérance et les effets indésirables liés à l'olaparib.

Un évaluateur de l'ANSM ne croit pas avoir observé de différences entre les patientes en fonction du nombre de cycles suivi. La majorité d'entre elles avait suivi six cycles de platine.

Marie-Alix ALIX ne comprend pas pourquoi le laboratoire a commercialisé à la fois des gélules et des comprimés.

Un évaluateur de l'ANSM suppose que cette décision est liée à des questions de biodisponibilité. La gélule correspond à un traitement de 400 mg deux fois par jour, ce qui impose la prise quotidienne d'un nombre

relativement important de gélules. La forme comprimés diminue drastiquement ce nombre de prises quotidiennes, et doit donc garantir une meilleure observance.

Marc BARDOU souligne que la note d'information aux patientes devra être retravaillée. Elle inclut des liens vers de nombreux sites Internet en anglais et n'est pas adaptée pour la bonne compréhension des patientes. De la même manière, la notice gagnerait également à être simplifiée.

Un évaluateur de l'ANSM prend bonne note de ces remarques. Elle explique cependant que la notice est similaire à celle de l'AMM, qui a fait l'objet, dans le cadre de son AMM, d'un test de lisibilité impliquant un panel de patientes, et sera donc difficilement modifiable.

Albert TRINH-DUC observe que les patientes traitées par Avastin® (bévacizumab) ont été exclues de l'essai SOLO1. La Commission ne dispose donc d'aucune information sur le risque induit par la succession de l'administration d'Avastin® (bévacizumab), d'olaparib et de platine. Il paraîtrait donc pertinent que la Commission précise, dans son avis sur l'ATUc d'extension d'indication, que les patientes visées ne devront pas avoir été exposées à de l'Avastin®, dans l'indication concernée.

Un évaluateur de l'ANSM confirme que ce point a fait l'objet de discussions au GTOH. L'essai SOLO1 ne fournit pas, effectivement, de données de *switch en maintenance* ni de données d'association de bévacizumab/olaparib. Une étude porte sur ce schéma thérapeutique, mais ses résultats ne seront pas connus avant 2021 ou 2022. Le GTOH a constaté que les patientes sont, à l'heure actuelle, placées sous platine (paclitaxel) et bévacizumab au moment du diagnostic, le statut BRCA n'étant alors pas connu pendant les six premiers mois. À l'avenir, les tests de mutation seront accélérés, afin de connaître le statut BRCA des patientes dans les deux mois suivant le diagnostic. Les patientes mutées ne seront ainsi plus exposées à l'Avastin®.

Pour les patientes étant actuellement déjà traitées par bévacizumab et dont la mutation BRCA serait détectée en cours de traitement, le GTOH a jugé préférable de laisser le choix aux prescripteurs d'opérer ou non le *switch* vers l'olaparib. Le RCP de l'ATUc mentionnera explicitement qu'aucune donnée n'était disponible sur ce *switch*. Il a par ailleurs été demandé, dans le PUT, de préciser si la patiente suivait un traitement par bévacizumab et d'évaluer l'éventuel impact sur la sécurité. Les données de phase I actuellement disponibles suggèrent une synergie d'efficacité entre bévacizumab et olaparib, le bévacizumab entraînant une hypoxie des cellules et générant de l'instabilité génomique, qui pourrait augmenter la sensibilité à l'anti-PARP, sans toxicité cumulée liée à l'association des deux molécules.

Albert TRINH-DUC constate que le laboratoire a volontairement écarté les patientes sous Avastin® de l'étude SOLO1. Il s'interroge sur les raisons de cette décision, d'autant qu'une notion de complémentarité thérapeutique entre les deux produits semble déjà connue.

Un évaluateur de l'ANSM ne dispose pas de cette information. Elle explique que le bévacizumab reste souvent optionnel dans les essais cliniques, car il n'est pas disponible partout et ne dispose pas nécessairement de l'AMM dans toutes les indications. Il a par ailleurs été demandé que le PUT précise si la patiente a été traitée par bévacizumab pour identifier si il y a un impact sur les données de sécurité. A ce stade, les études ne semblent pas montrer de sur-toxicité de l'association.

Les conséquences de l'association bévacizumab/olaparib relevant de la simple présomption, Albert TRINH-DUC juge préférable de respecter la population de l'étude et donc d'exclure les patientes sous Avastin® du champ de l'ATUc. Il lui paraît en effet préférable de faire preuve de prudence, en attendant que l'AMM soit octroyée.

Gaëlle GUYADER souligne que l'objectif de l'ANSM consiste à favoriser l'accès le plus large et précoce possible à l'olaparib, sans générer de perte de chance, et ce sous réserve de l'appréciation des prescripteurs au regard de chaque situation individuelle. Compte tenu du nombre relativement restreint de patientes concernées, il n'est pas ressorti de l'évaluation du dossier par le GTOH de préoccupation particulière quant à l'appropriation de ce traitement par les prescripteurs au regard des autres options thérapeutiques et que l'ATUc permet de préfigurer la stratégie thérapeutique dès lors que le médicament sera disponible dans le cadre de l'AMM.

Marc BARDOU propose de préciser dans l'avis rendu par la Commission qu'il n'y a pas de données sur les femmes qui ont précédemment été traitées par bévacizumab, l'utilisation de ce produit étant un critère d'exclusion de l'étude SOLO1.

Un évaluateur de l'ANSM indique que cette information est précisée dans le RCP de l'AMM et de l'ATU de cohorte (rubrique 5.1).

Albert TRINH-DUC estime qu'il faut donc être prudent dans le cadre de l'ATUc en attendant que l'AMM soit octroyée. Malgré les bénéfices évidents du produit, il considère qu'il faut tenir compte des restrictions faites dans le cadre de l'essai clinique.

Gaëlle GUYADER ajoute qu'il ne s'agissait pas d'une contre-indication de l'utilisation préalable du bévacizumab mais d'une restriction méthodologique décidée par le laboratoire. La position du GTOH et de l'ANSM sur cette ATU de cohorte consiste à limiter la perte de chance et de favoriser un accès large au produit, à l'appréciation des investigateurs.

Marc BARDOU soumet au vote de la Commission la demande d'ATUc de l'olaparib

*La Commission, après en avoir délibéré, s'est prononcée par 6 voix pour et 2 voix contre, sur la demande d'Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte de LYNPARZA® (olaparib) 100 mg et 150 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication suivante : En monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA1/2 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.*

*Pour : Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Isma AZIBI, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BIOUS*

*Contre : Jacques JOURDAN, Albert TRINH-DUC*

Albert TRINH-DUC précise que son vote est justifié par l'absence de précision sur la place du bévacizumab dans le cadre de l'utilisation du produit dans l'ATUc.

*La prochaine réunion de la commission se tiendra le 25 avril 2019.*

*En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 14 heures 35.*

Le président de la Commission  
d'évaluation initiale du rapport entre  
les bénéfices et les risques des  
produits de santé.

Marc BARDOU