



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. RUBRACA – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Laurent Mignot, notre expert, est là.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M^{me} Simonin est invitée à quitter la salle.

(L'expert, Laurent Mignot, entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints, Laurent. Nous passons à RUBRACA. Le chef de projet, [REDACTED], prend la parole.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Nous voyons la demande d'inscription pour la sécurité sociale et collectivités de la spécialité RUBRACA en comprimés. C'est le rucaparib, un inhibiteur de PARP, qui dispose de deux indications. La première indication a été obtenue en mai 2018. C'était une AMM conditionnelle dans le traitement RUBRACA est indiqué en monothérapie du cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade sensible au platine, récidivant ou progressif, avec une mutation du gène BRCA germinale et/ou somatique, chez des femmes qui ont été traitées avec deux lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine.

Nous sommes en monothérapie en traitement de troisième ligne et plus du cancer de l'ovaire, pour synthétiser.

Pour cette indication, le laboratoire ne sollicite pas le remboursement. Comme c'est une primo-inscription, la Commission est tenue de se prononcer dans toutes les indications de l'AMM. Il faudra voter un SMR pour cette indication.

La deuxième indication obtenue plus récemment, en janvier 2019, c'est une indication en traitement d'entretien, indépendamment du statut BRCA, à partir de la deuxième ligne, toujours dans le cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, chez les patientes en récidive, qui sont sensibles au platine et qui répondent à une deuxième ligne ou plus de chimiothérapie. À la suite de cette chimiothérapie de deuxième ligne, elles pourront être traitées par RUBRACA en entretien si elles sont en réponse complète ou partielle.

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR mineure comme traitement d'entretien au même titre que la spécialité ZEJULA, niraparib.

La Commission a déjà vu deux inhibiteurs de PARP. Le premier était LYNPARZA, olaparib, en avril 2015. La Commission avait octroyé un SMR important et une ASMR IV en termes d'efficacité versus placebo. L'indication était restreinte en cas de mutation BRCA.

La deuxième, c'est le ZEJULA. En juin 2018, la Commission a attribué un SMR important et une ASMR IV par rapport au placebo. Le RUBRACA que nous voyons aujourd'hui (rucaparib) dispose d'une indication quasi identique au ZEJULA.

Pour ce dossier, j'ai fait appel au Docteur Mignot et au Professeur Dufour qui nous a rendu également un rapport.

M. Le D^r MIGNOT.- Bonjour à tous.

Il y a deux AMM. Voyons déjà celle pour laquelle ils ne sollicitent pas de remboursement, c'est-à-dire en troisième ligne, uniquement chez les malades mutés. Les inhibiteurs de PARP sont des enzymes de la réparation, qui marchent d'autant mieux qu'il y a un autre déficit de réparation. Celui qui est bien connu, c'est la mutation de BRCA. Cela ne peut pas se réparer du côté de BRCA puisque c'est muté, et si on donne un inhibiteur de PARP, la cellule cancéreuse ne se répare pas.

Manifestement, il y a d'autres mécanismes d'action que l'on va avoir, d'autres mutations que l'on ne connaît pas, puisque cela marche même s'il n'y a pas de mutation, même si c'est moins bien. La première AMM en troisième ligne était uniquement pour les malades mutés, comme l'olaparib qui s'est développée uniquement chez les malades mutés tandis que le niraparib s'est développé chez tous les patients. Il n'y a pas d'inhibiteur de PARP. Des essais de phase II ont été faits avec une efficacité des inhibiteurs de PARP après la chimiothérapie chez des malades mutés une fois qu'ils ne peuvent avoir de chimiothérapie, mais il n'y a pas eu d'AMM donnée. Ils se comparent à la chimiothérapie. Mais ils ne se comparent à rien. Le dossier qu'ils ont donné, ce sont des études de phase II. Ils ont poolé les études de phase II, qui n'étaient pas encore terminées, et ils ont donné un taux de réponse qui en matière de cancer de l'ovaire n'est pas ce qu'il y a de mieux. Il y a un moment difficile d'évaluer la réponse. C'est plus la durée sans progression qui est intéressante. Nous avons un taux de réponse chez 79 patientes. Il y a un taux de réponse intéressant (64 %), une durée de réponse de 214 jours. C'est intéressant. Ça montre bien que, même en nième ligne, chez des patientes ayant une mutation BRCA, donner un inhibiteur de PARP, c'est intéressant, d'autant que l'alternative est la chimiothérapie. Là, il y a une ambiguïté. La trabectédine, qui est un médicament pas simple à manipuler, a l'AMM en association avec la doxorubicine. C'est actif mais toxique en nième ligne. Personne ne fait cette association. A partir de la troisième ligne, quand on fait de la chimiothérapie, c'est de la monothérapie : soit trabectédine seule, soit reprise d'un sel de platine seul si les malades ont été sensibles. On ne se lance pas dans des polychimiothérapie en troisième ligne.

Quand ils se comparent, d'ailleurs de manière indirecte, la tolérance est bien sûr en faveur du rucaparib, mais...

Ce rucaparib, comme les inhibiteurs de PARP, n'est pas si mal toléré. La tolérance hématologique n'est pas bonne. En nième ligne, après les sels de platine qui ont déjà perturbé la moelle, il peut y avoir des anémies ou des thrombopénies. Avec le rucaparib, elles ne sont pas si terribles. Alors qu'avec le niraparib, on avait des thrombopénies, là, on a des anémies des thrombopénies modérées. Dans l'étude de phase III, il y a 20 % de grade III, mais ils ne sont pas

catastrophiques. Il y a quand même 15 % d'arrêts de traitement dans l'étude de phase III que nous verrons tout à l'heure du fait de la tolérance.

Le rucaparib a un problème de tolérance particulier, le foie, avec des enzymes hépatiques qui montent, des grades III qui sont non nuls. Même s'il n'y a pas d'insuffisance hépatique et que souvent cela régresse, c'est un médicament avec une toxicité hépatique à évaluer.

Il y a le problème des inhibiteurs de PARP dans le long terme. Ces médicaments peuvent perturber la moelle de façon définitive avec un risque de myélodysplasie de 1 % et de leucémie aiguë. Dans la troisième ligne, ce n'est pas le problème, car les malades ne l'ont pas longtemps. Mais comme on décale l'utilisation des produits en deuxième puis en première ligne, c'est depuis le début un problème. Où va-t-on avec cette toxicité hématologique ? Sur le moment, elle est surveillée. Je ne la vois pas exploser, mais c'est un problème.

Pour ces troisièmes lignes, ce sont des phases II, un taux de réponse, donc ce n'est pas terrible, même si les taux de réponse sont bons. Il y a une question de le donner en troisième ligne, alors que les autres auront avoir une AMM plus précoce en deuxième ligne. On va voir très prochainement un inhibiteur de PARP en première ligne. Est-ce que, quand on aura donné un inhibiteur de PARP initialement puis repris la chimiothérapie, en troisième ligne, on ne pourra pas donner de chimiothérapie à une malade mutée ? Pourra-t-on reprendre un inhibiteur de PARP ? Là, l'AMM est donnée alors que nous n'avons jamais reçu un inhibiteur de PARP.

Il y a le problème de la tolérance hépatique. C'est une AMM conditionnelle qui existe à juste titre. Mais l'industriel ne demande pas le remboursement parce qu'il sait que les inhibiteurs de PARP ont des indications dans des situations plus précoces, notamment chez les patientes mutées, puisqu'on va voir le bénéfice de l'olaparib en première ligne et qu'en troisième ligne, on ne sait pas quel est leur bénéfice alors que les patientes ont progressé et que l'on voudrait reprendre... Cette AMM est quand même faible.

Par contre, c'est différent pour la deuxième AMM : chez des patients en deuxième ligne ont déjà reçu une première ligne de platine à laquelle ils ont répondu, plus ou moins le bevacizumab qu'on va revoir. Pour résoudre le problème des antiangiogéniques. Ils ont l'AMM en première ligne. À peu près deux tiers des patientes ayant un cancer de l'ovaire reçoivent du bevacizumab en première ligne et augmentent la durée de réponse de quatre mois à peu près. Ce n'est pas extraordinaire, mais quand même.

Les 25 % qui n'ont pas reçu de bevacizumab en première ligne peuvent en avoir en deuxième ligne et nous avons l'inhibiteur de PARP dans la même indication. L'étude de phase III proposée avec le rucaparib, c'est toutes patientes confondues mutées ou non. Comme le niraparib avant, ils ont essayé de trouver un test, car nous essayons de déterminer qu'elles sont les patientes non mutées mais qui répondraient aux inhibiteurs de PARP. Nous savons qu'il y a d'autres mutations qui jouent, que l'instabilité génomique joue sûrement.

Pour le niraparib, le test n'a pas été validé. Là, c'est pareil : soit on est muté, soit on n'est pas muté, mais on a l'instabilité, soit on n'a pas l'instabilité non. Le test n'est pas validé, mais il y a

une très grande différence de bénéfice avec le rucaparib en entretien après une chimiothérapie de deuxième intention par sels de platine. Si on est muté, c'est très important. Nous avons une différence de 11 mois de survie sans progression en plus avec le rucaparib. Nous l'avons aussi avec l'olaparib et le rucaparib. Quand on n'est pas muté BRCA mais que l'on a une instabilité, c'est intermédiaire, c'est six ou sept mois. Quand on n'a rien du tout (une tumeur calme), le bénéfice est faible, de quatre mois.

C'est un problème. L'AMM a été donnée de manière globale. Nous avons déjà eu la discussion pour le niraparib. Pour le moment, il n'y a pas de test permettant de définir ces patientes. C'est le premier problème avec cette étude et ce produit. Nous l'avons déjà eu.

Le deuxième problème, c'est ce que nous faisons des antiangiogéniques. Si les patients n'en ont pas reçu, pouvons-nous donner antiangiogénique + inhibiteur de PARP. C'est un problème qui est en cours d'étude. Biologiquement, ce n'est pas antinomique, c'est même plutôt bon, mais les études sont en cours pour savoir si l'association est bénéfique.

Nous n'avons pas le bénéfice en survie. Nous avons de très longues survies sans progression. La tolérance du produit reflète deux conclusions. Comme les autres inhibiteurs de PARP, il y a une toxicité hématologique : anémie, thrombopénie, myélodysplasie et leucémie myéloïde aiguë (plus de 1 % de myélodysplasie, 0,6 de leucémie). Ce risque est parfois fatal. Quand il y a 11 mois de traitement, qu'est-ce que cela va donner dans l'avenir ? C'est vraiment quelque chose à surveiller.

Sur rucaparib, il y a la toxicité particulière hépatique, 35 % dont 11 % de grade supérieur à III. Ce sont des enzymes hépatiques qui flambent. On dit que les malades ne sont pas jaunes. D'accord. On arrête, cela s'améliore, on modifie la posologie, nous pouvons reprendre. La toxicité a l'air modulée, mais je n'ai pas l'impression qu'elle ait été très bien évaluée.

En conclusion, l'AMM donnée en troisième ligne chez les patientes mutées est intéressante mais limite, car fondée sur des taux de réponse de phases II non terminées. Cette AMM ne peut être que conditionnelle en attente d'une étude de phase III qui est en cours. Ce n'est pas tout à fait les mêmes patientes par rapport à la chimiothérapie, mais cela donnera des idées. C'est uniquement chez les malades mutées.

L'AMM donnée en entretien à partir de la deuxième ligne chez les patients platine sensibles indépendamment du statut BRCA confirme l'efficacité significative du produit. C'est la même AMM que pour le niraparib. Il y a différence de bénéfice très significative chez les patientes mutées et non mutées. Chez ces dernières, il faudrait trouver un facteur biologique prédictif. Cette étude-là ne l'avait pas donné pour le niraparib. Le test n'est pas validé pour celui-là.

Le bénéfice en survie est en attente. La relation avec bevacizumab n'est pas claire. Les indications ne sont pas claires. La tolérance du rucaparib est clairement explicitée. Il y a la toxicité hépatique particulière en comparaison avec les autres inhibiteurs de PARP.

Bien sûr, des indications se chevauchent entre ces inhibiteurs de PARP, mais le niraparib donnait des thrombopénies épouvantables, celui-là donne des toxicités hépatiques, l'olaparib fait remonter la créatinine. En fonction du statut des gens, nous pouvons avoir une indication particulière en fonction de la tolérance pour le choix du traitement. Pour un malade muté en deuxième ligne, nous aurons trois produits à choisir. Le profil toxicologique et la situation du patient antérieure permettent de choisir.

Tout cela va se modifier, puisque chez les malades mutés, là, nous aurons prochainement le dossier en première ligne de l'olaparib.

Tout cela pour dire que la recherche de mutation, c'est parti. Maintenant, tous les cancers de l'ovaire doivent avoir une recherche de mutation BRCA très précocement, même si les indications en deuxième ligne sont indépendamment du statut mais quand même très différentes.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce test d'instabilité génomique n'est pas fait en routine ?

M. le D^r MIGNOT.- Non. Pour le moment, il n'y a que la recherche des mutations BRCA.

M^{me} le D^r DEGOS.- On comprend pourquoi ils ont donné une AMM générale.

M. le D^r MIGNOT.- Ils auraient pu ne donner une AMM que sur les BRCA.

M^{me} le D^r DEGOS.- Par ailleurs, je suis surprise que les cancérologues n'aient pas plus investigué ce qui se passe entre les inhibiteurs de PARP et les hépatocytes. Il y a manifestement quelque chose. Qu'ils disent que les transaminases montent puis baissent, c'est primaire.

M. le D^r MIGNOT.- Quand on lit le dossier, c'est fruste.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu devrais leur dire.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce ne sont pas les mêmes. Nous avons une toxicité hépatique avec un produit. On donne un autre et on risque d'avoir une toxicité hépatique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avec un des deux autres, les transaminases grimpent mais un peu moins. Il y a sûrement quelque chose de plus effet classe.

M. le D^r LENGLINÉ.- J'ai la même remarque sur la toxicité hépatologique. Les cytopénies observées n'ont pas été forcément très bien évaluées sur le mode d'action. Le fait qu'il y ait des syndromes myélodysplasiques et des leucémies aiguës est assez inquiétant, surtout vu le nombre de personnes. C'est peut-être seulement la partie émergée de l'iceberg. Il y a beaucoup plus de patients qui ont des cytopénies qui n'ont pas forcément eu de myélogramme et de recherche de syndrome myélodysplasique.

M. le D^r MIGNOT.- La durée de prise de traitement était de quelques mois en troisième ligne, elle devient de 11 mois, et en première ligne, elle sera de plus d'un an.

M. le D^r LENGLINÉ.- Pour les deux patients dans le CSR de l'étude ayant eu une leucémie aiguë myéloïde, il n'y a pas de description du type de LAM. C'est survenu après un an de traitement.

M. Le D^r MIGNOT.- Nous savons depuis le début que si nous devons donner longtemps les inhibiteurs de PARP, il y a une crainte sur cette toxicité. Elle est suivie.

À chaque fois que nous présentons des études, les résultats sont toujours assez précoces. C'est pour l'AMM. Là, ils n'ont pas tous la leucémie, mais dans le suivi ultérieur, nous allons probablement apparaître des choses. C'est une crainte. C'est pourquoi il faut vraiment le donner aux gens qui en ont vraiment besoin. Les malades mutés, c'est sûr. Pour les autres, on est perdu. On n'a pas de critère. On le donne à tous alors que certains n'auront pas de bénéfice.

M^{me} le D^r DEGOS.- BRCA est fait sur toutes les plateformes de l'INCa.

M. Le D^r MIGNOT.- Oui, c'est très facile.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord avec Laurent pour la troisième ligne. Il y a deux études de phase II. Il est difficile de conclure quoi que ce soit.

Je voudrais poser une question sur les malades mutés ou non. Dans l'étude, au départ, ils sont stadifiés, mutés ou en instabilité ou rien du tout. Puis, il y a l'analyse, et on commence à pooler les résultats. Là, j'ai un problème. Sur BRCA muté, c'est très clair sur le bénéfice : 11 mois à peu près, comme les autres, mais c'est net.

Quand ils font ce qu'ils appellent HRD, ils mélangent BRCA et ceux qui ne le sont pas. Ils ne trouvent plus que huit mois. Puis il y a toute la population, dans laquelle ils rajoutent toujours les BRCA, les instabilités et ceux qui n'ont rien, et on retrouve cinq mois.

Quand on fait des analyses exploratoires, c'est toujours pareil. C'est toujours discutable. Mais pour ceux qui n'ont rien, le gain est d'un mois. Doit-on mettre tout cela au même niveau ? C'est le problème de l'évaluation.

M. Le D^r MIGNOT.- Au début de l'évaluation des inhibiteurs, il fallait se décider. Avec le niraparib, j'ai relu mon rapport. Personnellement, je n'étais pas très favorable à l'AMM des malades non mutés. Maintenant, c'est parti. Je ne vois pas comment on pourrait refuser pour ce produit, car c'est exactement les mêmes niveaux de résultats.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans les non-mutés, il y a deux classes, avec et sans l'instabilité génomique.

M. Le D^r MIGNOT.- Il n'y a pas moyen de...

M^{me} le D^r DEGOS.- Mais cela existe. On va être obligés de les prendre.

M. Le D^r MIGNOT.- On a tous ces produits qui se développent très vite sans qu'il y ait de critères biologiques. On a la même chose pour le poumon.

M. le P^r DUFOUR.- Il faut savoir s'il faut mettre les mêmes critères d'évaluation en termes de SMR et ASMR pour ces deux groupes qui ont des devenir complètement différents en termes de résultat.

M. Le D^r MIGNOT.- Il fallait faire pour le niraparib.

M. le P^r DUFOUR.- Il y avait un gain de cinq ou six mois en survie sans progression.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est le cas. Les résultats sont identiques.

M. le P^r DUFOUR.- Pas tout à fait.

M. Le D^r MIGNOT.- Les malades non mutés et non instables, c'est trois ou quatre mois.

M. le P^r DUFOUR.- 3,4 mois et 5,4 mois.

M. LE PRÉSIDENT.- Ils seront sauvés par le traitement de première intention.

M. Le D^r MIGNOT.- Ce n'est que pour les malades mutés.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce sera plus satisfaisant.

M. le D^r ROSENHEIM.- Vous allez dire que je suis obsédé, mais je regarde aussi la survie globale. Je sais bien que l'on ne peut pas en tenir compte, car il y a une analyse hiérarchisée. C'est un peu facile, il suffit de mettre la survie globale comme dernier critère de jugement, en espérant qu'il y en ait un avant qui ne sorte pas, ce qui permet de ne pas faire l'analyse sur la survie globale. Mais elle a été faite malgré tout, il n'y a pas de différence entre les deux bras : 22 % de survie dans les deux bras. Donc on n'a pas d'effet sur la survie globale.

M. Le D^r MIGNOT.- Ce n'est pas mature.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il y a malgré tout des données, et sur des données non matures, il n'y a pas de différence entre les groupes, même sans aucune analyse statistique. Il est facile de mettre la survie globale en dernier critère de jugement dans une analyse hiérarchisée.

M. le D^r BLONDON.- C'est le sens de la question que je voulais poser. Ne faut-il pas revoir le dossier quand les données de survie seront matures ? Nous allons les avoir.

M. Le D^r MIGNOT.- C'est prévu. C'était tout à fait demandé par l'EMA. Mais un cancer de l'ovaire en rechute, de stade III, après une chimiothérapie de première ligne avec carcinose péritonéale, ce n'est pas terrible sur le plan clinique. Que l'on décale encore la troisième rechute d'un an, quand on est muté, c'est quand même un progrès. Je pense qu'il y aura un bénéfice en survie.

Il me semble bien que dans SOLO1... Il n'y a pas déjà un bénéfice en survie ? Nous verrons.

M. LE PRÉSIDENT.- Quoi qu'il en soit, il faudra demander aux laboratoires les résultats de l'étude de survie dès qu'ils les auront. Ils les présenteront probablement, mais ce n'est pas sûr, si ce n'est pas favorable.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est demandé par l'AMM. Cela fait partie d'un engagement. Les résultats sont attendus fin 2022.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pourrions réitérer la demande.

M. Le P^r GUILLOT.- Le risque hématologique est identique pour les trois molécules ?

M. Le D^r MIGNOT.- Oui. Au début, c'était un risque que l'on ne retrouvait pas parce qu'on les utilisait tardivement. Mais là, nous remontons dans le temps avec la durée de traitement. Dans l'essai SOLO1, olaparib en première ligne, avec des durées de traitement très longues, 1,5 an, ce sera à surveiller de près. Les résultats ne sont pas très tardifs, mais tout le monde est inquiet de cela, d'autant plus que le résultat thérapeutique n'est pas bon.

M. LE PRÉSIDENT.- D'autres questions ?

(Réponse négative)

Merci, Laurent, pour ton exposé détaillé. Nous allons maintenant délibérer.

(L'expert quitte la séance.)

Nous allons maintenant écouter la contribution des associations de patients. Qui va nous parler de cette contribution ? Il y a un rapport écrit.

M. Le P^r THIERRY.- C'est l'association IMAGYN, Initiative des malades atteintes de cancers gynécologiques, agréée depuis janvier 2019. C'est une évolution favorable puisque le rucaparib est présenté comme une alternative à la chimiothérapie, mais ils se rapportent (c'est intéressant) sur le rapport d'un seul cas. C'est une patiente mutée BRCA suivie sur cinq ans. Je lis : traitement par rucaparib depuis 2014-2019. On parle plus loin d'une réduction de dose avec un dosage maximal en 2016. Elle est passée de 600 à 480 puis 400. Elle est à 300 mg depuis neuf mois. Les effets secondaires ont motivé la réduction de dose. Il y a eu une anémie nécessitant une transfusion en 2016, des céphalées régulières, des nausées. Cela peut expliquer la réduction. Il est resté une photosensibilisation malgré la baisse des dosages. Pour la patiente, les symptômes les plus importants sont la fatigue et les problèmes de photosensibilisation.

Globalement, la contribution soutient le produit pour valoriser l'alternative à la chimiothérapie et l'attente sur les effets secondaires.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Patrick et Dominique, voulez-vous ajouter quelque chose ? Vous étiez cité comme rapporteur.

M. le P^r DUFOUR.- Je l'ai dit tout à l'heure. Autant sur les populations qui ont BRCA muté, il n'y a pas de discussion possible. Sur le reste, c'est moins évident. Pour ceux qui ont une perte d'instabilité, il y a un gain. Pour ceux qui n'ont rien du tout, on est vraiment très marginal. Les résultats ont été donnés en ITT. C'était pareil pour le niraparib. Je ne suis pas sûr du bénéfice apporté chez les patientes ayant des biomarqueurs entièrement négatifs alors que la toxicité est non négligeable.

Il y a une toxicité hématologique. Qu'en est-il sur les personnes âgées ? La population de personnes âgées est faible : au-delà de 75 ans, c'est 4 à 5 %. Elles ont souvent déjà des problèmes au niveau médullaire.

Je suis assez hésitant sur les biomarqueurs négatifs. Dans l'avis, il faudra mettre à un moment que les résultats ne sont pas à la même hauteur pour les patients ayant des biomarqueurs négatifs. Dans l'analyse en sous-groupe, c'est exploratoire. Avec les biomarqueurs négatifs, c'est une survie sans progression avec un gain de 1,4 mois.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faudra souligner ces deux points, y compris la personne âgée dont on vient seulement de parler.

Dominique, tu veux ajouter quelque chose ?

M. Le P^r LUTON.- Rien.

M. le P^r GUEYFFIER.- Quelle proportion représentent les patientes pas mutées du tout ?

M. le P^r DUFOUR.- 200 sur 660.

M^{me} le D^r DEGOS.- Un tiers.

M. le P^r DUFOUR.- Ce n'est pas à la marge. On ajoute dans l'interprétation le groupe initial qui est celui qui pousse les résultats, on a un gain très important. On ajoute un truc qui marche un peu moins bien, c'est toujours positif. On ajoute un truc quelque chose qui, d'après moi, n'ajoute rien, mais avec l'ensemble, cela sort.

M. le D^r ROSENNEIM.- C'est comme dans les critères de jugement composites, un groupe tire tous les autres.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela n'a pas échappé à Laurent Mignot, qui nous en a parlé, même s'il ne souhaitait pas différencier BRCA muté ou non par principe de prise en charge des patients et parce que, pour lui, c'est le même médicament que niraparib.

Si vous voulez bien, nous allons passer au vote, avec ces deux remarques importantes, que nous préciserons après.

Le SMR demandé par le laboratoire est important. Qui est pour ? Traitement d'entretien, deuxième intention. Bien sûr.

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 18 voix

SMR modéré : 1 voix

M. le D^r ROSENHEIM.- Je souhaite être identifié et justifier mon vote en absence d'effet sur la survie globale.

Abstention : 1.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au niveau d'ASMR. Celui demandé par le laboratoire est un ASMR IV, le même que le niraparib. Si nous nous décidons sur l'ASMR IV, ce sera « comme niraparib », en précisant les notions que vient de rappeler Patrick.

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 14 voix

ASMR V : 5 voix

Abstention : 1

Nous n'adoptons pas aujourd'hui, mais nous ajoutons les notions sur la mutation BRCA et sur le sujet âgé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous nous étonnons que les laboratoires aussi compétents que ceux qui commercialisent tous ces inhibiteurs de PARP n'aient pas plus poussé les investigations de biologie cellulaire sur le rôle des inhibiteurs de PARP sur la cellule sanguine et hépatique.

M. LE PRÉSIDENT.- Et le foie ! Sur les mécanismes de la toxicité.

M. Le P^r THIERRY.- Ça n'est pas nécessaire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, mais c'est utile.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut passer à la troisième intention. Ce n'est pas demandé par le laboratoire. Cela a bien été décrit par Laurent Mignot qui a décrit l'hétérogénéité des résultats, l'efficacité sur le pourcentage de réponse, les insuffisances liées à l'utilisation en troisième intention. Il s'étonnait même qu'il y ait une AMM dans cette indication. Nous devons voter.

Qui est pour un SMR suffisant ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.