



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 2019

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. LYNPARZA et TALZENNA – Extension d’indication et inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné ne peut pas participer à cet examen.

(Laurent Mignot entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, Laurent, de nous avoir rejoints. Nous te mettons de nouveau à contribution pour deux dossiers. Tes paroles sont de plus en plus précieuses, dans la mesure où Laurent quittera son activité le 31 décembre. Peut-être pas ! C’est un miracle, en partie dû à Françoise.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez la demande d’inscription sur les listes Sécurité sociale et collectivités de deux inhibiteurs de PARP, l’olaparib (LYNPARZA) du laboratoire Astra Zeneca et le talazoparib (TALZENNA) du laboratoire Pfizer dans une même indication, à savoir : dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif avec mutation germinale des gènes BRCA. Le libellé d’indication précise que les patients doivent avoir été précédemment traités par une anthracycline et un taxane et que les patients atteints d’un cancer du sein RH+ doivent avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non éligibles à l’hormonothérapie.

Pour LYNPARZA, que vous avez déjà examiné dans le traitement d’entretien du cancer de l’ovaire, il s’agit d’une extension d’indication. Pour TALZENNA, il s’agit d’une première évaluation.

Les revendications des deux laboratoires pour ces deux spécialités sont un SMR important et une ASMR de niveau IV dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- et BRCA mute. Un ISP est revendiqué uniquement pour TALZENNA.

Les données reposent essentiellement, pour chacune des deux spécialités, sur les résultats d’une étude de phase III, l’étude OLYMPIAD pour LYNPARZA et l’étude EMBRACA pour TALZENNA.

Il n’y a pas eu de contribution de patients.

Nous avons sollicité les expertises de M. Mignot, ici présent, de M. Dufour ainsi que l’avis d’un méthodologiste, Antoine Vanier. Je leur cède la parole.

M. le Dr MIGNOT.- Merci. Il est vrai que je suis à la retraite depuis le mois de juin. Je trouve qu’il y a un moment où l’expert retraité...

M. LE PRÉSIDENT.- Tu ne fais pas ton âge. C’est le problème. Nous sommes surpris !

M. le Dr MIGNOT.- L’olaparib, c’est des inhibiteurs de PARP. Dans la réparation cellulaire, il y a l’enzyme. Quand on est muté BRCA, il y a un déficit de réparation. BRCA agit avec PARP. Si on inhibe également PARP, la cellule ne peut plus se séparer et la cellule cancéreuse meurt. Donc chez les malades mutés BRCA, l’inhibiteur de PARP ne permet pas la réparation cellulaire des cellules cancéreuses. Il y a une logique biologique à cet inhibiteur de PARP en cas de

mutation. Il n'y a pas que la mutation BRCA qui joue. Dans le cancer de l'ovaire, cela marche aussi, mais moins bien sans la mutation. Dans le cancer du sein, ils se sont cantonnés aux patientes avec mutation BRCA pour tester les inhibiteurs de PARP dans cette indication. Il y a une vraie logique biologique.

D'autant que bien sûr avec la maladie métastatique, nous restons avec des traitements peu ciblés (puisque'il n'y a pas les malades HER2, qui sont exclus de l'étude), en dehors de l'hormonothérapie. Nous prenons les patients qui ont fait le plein de la chimiothérapie standard, c'est-à-dire anthracycline-taxane, ou de l'hormonothérapie. Il y a un problème. L'hormonothérapie de référence, c'est inhibiteur de l'aromatase. On a donné l'AMM à des associations inhibitrices de l'aromatase et des médicaments qui ne sont pas complètement de l'hormonothérapie, inhibiteurs CDK 4/6. Avec ces inhibiteurs CDK 4/6, il y avait une PFS important et on voit apparaître des améliorations de la survie (pas dans toutes les études, mais cela va venir). Dire que pour ces médicaments, il faut utiliser avoir l'hormonothérapie, mais de mon point de vue, il faut aussi l'utiliser les inhibiteurs CDK 4/6 avec... Encore que, de toute façon, ce n'est pas inhibiteur de PARP ou hormonothérapie ou chimiothérapie. On sait qu'on va les utiliser de façon séquentiellement. Nous n'avons aucune d'idée du bénéfice en stratégie, chez le malade muté, on fait d'abord inhibiteur de PARP puis hormonothérapie ou l'inverse. Là, cela a été testé après hormonothérapie et après chimiothérapie standard.

Également, nous avons deux types de cancer du sein concernés dans ces études. Les malades hormono-sensibles et les malades non hormono-sensibles non HER2, c'est-à-dire les cancers du sein triple négatif. Pour les oncologues que je ne suis plus, il n'y a pas beaucoup de traitement pour les cancers du sein triple négatif. C'est toujours plus de chimiothérapie et de moins en moins active. Avoir un médicament ciblé, c'était bien, ce d'autant que les malades mutés, il y en a un peu plus : c'est 3 % de l'ensemble du cancer du sein, 10 % des triples négatifs. Les mutations germinales sont recherchées systématiquement dans tous les cancers du sein triple négatif en se disant que cela va donner comme une thérapie ciblée pour ces cancers du sein triple négatif.

Dans l'étude, quand nous avons utilisé les anthracyclines, les taxanes et l'hormonothérapie, on a comparé chez les patientes mutées germinales olaparib à la chimiothérapie de référence, capécitabine, vinorelbine et éribuline.

Il y a une autre chimiothérapie que l'on utilise en plus chez les malades triples négatifs, ce sont les sels de platine. Cela marche dans les triples négatifs. Ils n'ont pas l'AMM. La place reste à définir. C'est controversé. On ne peut pas dire que ne pas avoir mis les sels de platine comme comparateur est un déficit du bras contrôle, de mon point de vue.

Eni dit, les résultats de la comparaison donnent une survie sans progression globale améliorée avec l'olaparib versus chimiothérapie. C'est 7 mois versus 4,10 mois. Pour une thérapie ciblée, nous nous serions attendus à quelque chose de mieux. On peut se dire que cela ne marche pas très bien chez le malade RH+ (non, c'est 3,22), mais très bien chez le triple négatif (non, c'est 3,69 mois). Donc cela marche. L'objectif principal était la survie sans progression, elle est statistiquement améliorée, mais de 2,5 mois.

Le taux de réponse est doublé. Nous aurions attendu la durée de réponse. Je ne l'ai pas trouvée pour l'olaparib. Dans les inhibiteurs de PDL1, tout le monde ne répond pas, mais

quand cela répond, nous avons parfois des durées de réponse très importantes. Je n'ai pas la durée de réponse pour l'olaparib, mais nous l'avons pour l'autre. Ce n'est pas spectaculaire.

Pour la survie, c'est trop tôt. Puis il y a un deuxième critère que l'on voit apparaître, mais je ne suis pas statisticien, si je faisais encore de l'évaluation, je m'interrogerais. Maintenant, on prend la deuxième survie, la survie de deuxième progression. Si cette survie de deuxième progression est statistiquement significative, nous disons que nous n'avons pas encore la survie, mais cela continue à marcher même à la deuxième progression. J'aurais besoin d'une évaluation statistique avant de pouvoir me prononcer sur la valeur de cela...

L'objectif principal est atteint avec une amélioration de la survie sans progression. La tolérance, nous la connaissons. Ce sont les troubles digestifs immédiats et les troubles hématologiques immédiats, essentiellement l'anémie. Nous avons également des troubles secondaires : risque de myélodysplasie, risque de leucémie secondaire. Là de toute façon, nous avons des survies sans progression. C'est quatre mois et non pas 16 ans. Avant de voir apparaître des leucémies secondaires avec quatre mois de traitement, ce sera un autre problème.

Nous retrouvons ces critères secondaires.

Qu'est-ce que je pense de ce dossier olaparib ? Il y a une logique biologique à utiliser les inhibiteurs de PARP en cas de mutation BRCA dans les cancers du sein. L'étude est correctement menée même si, pour les tumeurs RH+, elle ne tient pas compte des dernières années des inhibiteurs CDK 4/6 qui montrent une survie sans progression très améliorée et un bénéfice en survie. Il faut peut-être les utiliser avant les inhibiteurs de PARP.

L'objectif principal est atteint. La PFS améliorée de 2,8 mois. C'est significatif, mais je trouve cela modeste compte tenu du caractère ciblé du produit.

Dans les tumeurs RH+, nous avons d'autres produits, mais c'est une ligne supplémentaire. Pour les tumeurs RH-, nous avons beaucoup d'espoir, nous sommes un peu déçus. C'est pourquoi la prochaine fois, cela se comparera avec l'immunothérapie. L'immunothérapie serait peut-être un meilleur traitement, mais nous verrons cela plus tard.

Dans le cancer de l'ovaire, nous avons tenu compte des mutations somatiques que l'on cherchait systématiquement. Nous les avons inclus, même si nous n'avons pas des résultats très importants et pas grand-chose à donner. Elles étaient cherchées systématiquement et incluses dans les AMM des inhibiteurs de PARP.

Dans le sein, cela a été dit à l'EMA, nous ne pouvions pas dire que c'était pareil pour les mutations somatiques. Dans les cancers du sein, on ne les cherche pas systématiquement, même dans les tumeurs triple négatif. C'est quand même beaucoup de malades et la méthodologie est compliquée. Dans l'ovaire, c'est peu de malades, on les cherche systématiquement. Dans le sein, ce n'est pas encore le cas. Dès qu'il y aura des améliorations technologiques, tout le monde aura toutes ses mutations connues, y compris celle de sa parentalité. Mais pour le moment, on ne peut pas associer mutations somatiques et génétiques. Dans l'AMM, les mutations somatiques ont été exclues.

Globalement, il n'y a pas de bénéfice en survie, mais c'est peut-être un peu tôt. Il y a cette deuxième progression qui est significative.

Sur la tolérance, l'anémie est significative. Il y a 18 % de transfusion. Il y a des possibilités de modulation de traitement. Les arrêts pour traitement ne sont pas très fréquents, 5 %. Manifestement, il y a une toxicité hématologique qui est connue.

En conclusion, l'olaparib offre une nouvelle ligne thérapeutique dans le cancer du sein métastaté porteur d'une mutation BRCA. Son bénéfice en survie sans récurrence est significatif, mais modeste. Les résultats obtenus avec l'olaparib sont similaires à ceux du talazoparib, mais ce n'est pas tout à fait la même tolérance. Le profil de tolérance les différencie avec pour l'olaparib des troubles digestifs, une anémie pour l'olaparib et de la thrombopénie pour le talazoparib.

M. LE PRÉSIDENT.- Patrick ?

M. le P^r DUFOUR.- Nous pouvons faire les deux en même temps. C'est pareil.

M. Le D^r MIGNOT.- Sur le talazoparib, on ne le connaît pas, tandis que l'on connaissait l'autre dans le cancer de l'ovaire. L'étude de phase III a été la même. On a pris les mêmes critères. Les patientes devaient avoir pris une chimiothérapie par anthracyclines ou taxane, être métastatiques et avoir eu une hormonothérapie. Il fallait qu'elles soient mutées BRCA, bien sûr. Lui a eu une ATU de cohorte dès août 2018, du fait des résultats initiaux. L'étude de phase III, EMBRACA, était une étude randomisée olaparib versus chimiothérapie. C'était les mêmes chimiothérapies que pour l'autre, capécitabine, éribuline ou vinorelbine et gemcitabine qui sont les chimiothérapies utilisées en phase métastatique après anthracyclines et taxanes.

La médiane de survie sans progression est de 8 mois versus 5,6 mois. On a donc une différence de trois mois exactement comme pour olaparib. Pour les malades triple négatif, c'est 5,8 mois versus 2,9 mois, c'est-à-dire un bénéfice de 2,5 mois, c'est-à-dire pas meilleur que pour les malades hormono-sensibles qui ont un bénéfice de 2,5 mois. On a un bénéfice en survie sans progression significatif dans les sous-groupes du même ordre, donc modeste. Le taux de réponse est de 62 % versus 27 %, donc doublé comme pour olaparib. La durée de réponse est de cinq mois. C'est bien, mais pas exceptionnel. Ce n'est pas ce que nous avons avec d'autres produits.

La survie globale, c'est trop tôt, pour la voir.

Sur la tolérance, nous avons beaucoup de problèmes de thrombopénie et d'anémie. Il y a aussi une histoire de pneumopathie. Les effets indésirables de grade III les plus fréquents sont l'anémie, la neutropénie et surtout la thrombopénie. C'est un souci.

Les événements associés à une modification de dose sont l'anémie, la thrombopénie. On n'a pas signalé de myélodysplasie ou de leucémie.

Mon sentiment pour ce deuxième produit, c'est toujours l'effet biologique ciblé d'inhibiteur de PARP en cas de mutation. L'étude est correctement menée. Il y a toujours le problème de l'hormonothérapie qui n'est pas optimale, car on n'avait pas les inhibiteurs de CDK 4/6 à l'époque. L'objectif principal de l'étude est atteint avec une amélioration significative de la

PFS, trois mois. C'est significatif. Pour moi, c'est modeste compte tenu du caractère ciblé produit. Nous nous attendions à quelque chose de plus significatif pour les malades RH-, ce n'est pas le cas. Pour les mutations somatiques, c'est la même chose. L'EMA a dit que l'on ne pouvait pas extrapoler entre mutations somatiques et mutations germinales. Ce sont uniquement les mutations germinales. De toute façon, on ne recherche pas systématiquement les mutations somatiques dans le cancer du sein pour le moment. Il n'y a pas de bénéfice en survie.

Dans l'ATU de 2018, les patientes ne devaient pas être résistantes aux sels de platine. C'est la même logique que dans le cancer de l'ovaire. Cela disparaît de l'AMM. Honnêtement dans le cancer du sein, les sels de platine dans les tumeurs triple négatif sont des médicaments actifs pas très bien évalués ni très clairs. La sensibilité ou la résistance aux sels de platine est très significative dans le cancer de l'ovaire, mais on ne peut pas dire que ce soit vrai ou démontré dans le cancer du sein. On ne peut pas tenir compte de cela pour décider de l'utilisation des PARP. Cela n'a pas été repris dans l'AMM.

La tolérance est acceptable avec une anémie significative (38 % de grade III, ce n'est pas rien), des réductions d'eau dans 38 % des cas, des thrombopénies dans 18 % des cas, des arrêts de traitement pour anémie de 0,7 %. Avec la modulation de dose, nous y arrivons.

Le risque de myélodysplasie et de leucémie n'apparaît pas dans le dossier, mais c'est peut-être trop tôt.

En conclusion, le talazoparib offre une nouvelle ligne thérapeutique dans le cancer du sein métastaté porteur de mutation BRCA. Son bénéfice en survie sans récurrence est significatif, mais modeste. Les résultats obtenus avec le talazoparib sont similaires à ceux de l'olaparib. Les résultats sont similaires. Le profil de tolérance est un peu différent. Nous avons un risque de thrombopénie que nous n'avions pas avec l'olaparib.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup. La tolérance est un peu différente d'un produit à l'autre.

M. le P^r DUFOUR. - Je rejoins ce que vient de dire Laurent. Les bases biologiques tiennent la route, mais les résultats ne sont pas au rendez-vous. Nous sommes un peu déçus par la survie sans progression. Que ce soit un produit ou l'autre, c'est autour de trois mois. Que ce soit des RH+ ou des RH-, il y a des différences de 15 jours ou trois semaines. Ce n'est pas terrible. Il n'y a pas de gain en survie globale. Pour l'olaparib, quand nous voyons les courbes telles qu'elles sont dans la publication que cela se chevauche en permanence, je pense qu'il n'y en aura pas. Sur le talazoparib, cela semble se séparer, mais quand cela se sépare, il y a très très peu de marges, donc il n'y aura probablement pas de gain de ce côté-là.

Le partage : le fait que l'on n'est pas mis les sels de platine en comparateur n'a pas un caractère rédhibitoire. Les traitements proposés aux comparateurs sont ceux habituellement donnés. On donne plus de capécitabine que les autres, cela dépend des équipes, mais c'est voisin.

Je souligne le côté plus pratique de l'administration de ces inhibiteurs. Pour talazoparib, c'est un comprimé par jour. Pour l'autre, c'est un peu plus, mais ce n'est pas grand-chose (deux ou trois comprimés par jour). C'est plus facile d'administration même par rapport à la

capécitabine où nous sommes à trois ou quatre comprimés en 14 jours ou la chimiothérapie qui nécessite une hospitalisation de jour.

La tolérance, il y a plus d'anémie dans le bras olaparib et encore plus dans le bras talazoparib, mais peut-être moins de neutropénie. Le risque est sur la neutropénie qui peut poser un problème de risque vital quand on a une neutropénie fébrile. Il n'y en a pas de rapporté dans cette étude.

L'autre élément pour lequel on n'a pas d'éléments suffisants, c'est concernant les syndromes myélodysplasiques que l'on avait dans d'autres cas. Le suivi est trop court pour les voir. Il est de moins d'un an. Là, nous ne pouvons pas répondre. Il faudra voir par la suite. En termes de qualité de vie, c'est une étude ouverte, donc nous ne pouvons pas en faire grand-chose, mais cela n'a pas l'air délétère par rapport à la chimiothérapie.

Globalement, nous avons un produit dont le mécanisme est intéressant, mais les résultats sont décevants puisque la survie sans progression est peu importante.

Ceci dit, il faut comparer par rapport au bras comparateur, la chimiothérapie. Par rapport à la chimiothérapie, ce n'est pas moins bien. La tolérance reste voisine. Pour olaparib, elle semble même meilleure. L'anémie est un problème. Cela dépend comment on la gère, mais cela ne met pas en jeu le pronostic. La qualité de vie n'est pas altérée. Si nous comparons par rapport à la chimiothérapie, ce qui est le traitement actuel, ou l'hormonothérapie (et je partage l'avis de Laurent, l'hormonothérapie proposée n'est pas la plus optimale, mais à l'époque, c'était plus difficile), nous n'avons pas de différence sensible entre les deux approches thérapeutiques. Un est plus pratique, avec des résultats de survie sans progression améliorée, mais ce n'est pas pertinent.

Le produit est intéressant par rapport à la chimiothérapie. Cela n'est pas moins bien, c'est plus pratique. La toxicité la plus grave est moins importante. C'est tout ce que nous pouvons en dire à ce stade. Nous nous attendons à mieux. C'est vrai.

M. Le D^r MIGNOT. - Nous pouvons dire également que ce n'est pas inhibiteur de PARP ou chimiothérapie en pratique. Cela va se succéder et se donner l'un et l'autre. On ne va pas donner l'un ou l'autre. Ce n'est pas parce qu'il y a accord pour les inhibiteurs de PARP que l'on arrête la chimiothérapie. C'est une nouvelle ligne.

Par contre, est-ce qu'ajouter une ligne de traitement va améliorer la durée et la qualité de vie des patients ? Les études ne permettent pas de répondre. Ce sont des études stratégiques que les industriels ne font jamais. Il faudra attendre les études de l'INCa. Il faudra attendre plusieurs années pour voir comparativement, un peu comme l'étude ESME dans la durée, si nous avons l'impression l'améliorer la durée de vie des gens sans effet délétère dans la qualité de vie. Là, ses études ne peuvent pas répondre pas.

M. LE PRÉSIDENT. - On comprend qu'ils aient fait ce type d'étude, mais la vraie question aurait été : qu'est-ce que ce que cela donne ?

M. Le D^r MIGNOT. - Ce sont des études de stratégie et ce n'est jamais fait.

M. LE PRÉSIDENT. - En pratique, ils vont le faire.

M. Le D^r MIGNOT.- Les industriels, non, mais les cancérologues, normalement oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Normalement !

M. Le D^r MIGNOT.- L'histoire de survie sans progression en deuxième intention, je ne sais pas à quoi cela correspond.

M. le D^r VANIER.- Moi non plus. Sur ce que veut dire ce critère et sa pertinence, honnêtement, je n'ai pas grand-chose à dire.

J'avais été interrogé par les chefs de projet, car pour LYNPARZA, le plan d'analyses était un peu sophistiqué avec de la hiérarchie entre les critères et des analyses intermédiaires pour certains des critères secondaires. Du coup, il y avait des corrections de risque alpha mises en place. La question était de savoir si c'était correctement fait. Je ne vais pas entrer dans les détails, puisque cela n'a pas énormément d'importance vis-à-vis de l'interprétation du dossier.

Sur le critère principal, c'est fait correctement la survie sans progression. Je n'ai rien à dire. Sur la survie globale, cela ne sort pas, donc, peu importe.

Sur le critère SSP 2, l'analyse a été faite lors d'une analyse intermédiaire. Ce n'était pas une analyse finale. Le risque alpha était corrigé pour prendre cela en compte. Ce qu'annoncent les industriels en termes de méthode dans l'analyse statistique en termes de méthode, c'est très bien. Mais quand j'essaie avec mon propre programme de retrouver le risque alpha, ce n'est pas le même que le leur. Le plan d'analyse statistique n'étant pas bien rédigé, je ne sais pas si c'est moi qui n'arrive pas à retrouver les bonnes informations ou si l'industriel s'est « planté ». J'ai du doute sur le fait que le critère SSP 2 serait significatif. Je n'en suis pas sûr, mais je ne pense pas que cela change grand-chose dans l'interprétation du dossier au final.

M. Le D^r MIGNOT.- Ils l'utilisent de plus en plus. Je me demande si, dans leur tête, ce n'est pas pour remplacer la survie. On n'a pas la survie, peut-être qu'on ne l'aura jamais, mais cela marche le premier coup, puis le deuxième. Donc, globalement, cela marche.

M. le D^r VANIER.- Au bout d'un moment, les gens vont décéder, nous aurons bien la survie.

M. le P^r DUPUIS.- Dans l'étude, il n'y a pas de switch.

Après il y a quelque chose que je n'ai pas compris. Dans les hypothèses de travail sur la survie sans progression, ils parlent d'un gain de 2,3 mois. Cela sort d'où ?

M. le D^r VANIER.- En lisant, comme j'avais eu le plan d'analyse, c'était indiqué comme cela, « texto ». Je n'ai pas retrouvé l'argumentaire sur pourquoi, ce qu'ils voulaient mettre en évidence. Je ne sais pas.

M. EMPEREUR-BISSONNET, pour l'ANSM.- Je voudrais porter à la connaissance de la Commission le fait que nous avons eu le premier rapport de sécurité de l'ATU. Il porte sur la période de novembre 2018 à mai 2019. Cela concerne un peu plus de 110 patientes. Pour dire qu'il y a 47 cas de pharmacovigilances signalés, dont 38 graves et quatre d'issue fatale. La

plupart des effets, ce sont des affections hématologiques, donc conforme au profil de sécurité. A priori, ce premier rapport ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque du médicament.

M. Le D^r MIGNOT.- Quatre décès, il n'y a pas quatre décès d'anémie ?

M. EMPEREUR-BISSONNET, pour l'ANSM.- Si.

M. LE PRÉSIDENT.- Quatre décès constatés.

M. Le D^r MIGNOT.- Pas lié au traitement ?

M. EMPEREUR-BISSONNET, pour l'ANSM.- A priori Si.

M. Le D^r MIGNOT.- Quatre sur combien ?

M. EMPEREUR-BISSONNET, pour l'ANSM.- Sur 112. Je parle du talazoparide.

M. Le P^r THIERRY.- Il y a suffisamment de travaux sur l'interprétation de la PFS. Dans le cancer du sein, c'est un des domaines où elle a peut-être le moins de signification. On se rappelle de l'indication de l'AVASTIN dont l'AMM a été retirée aux États-Unis et pas en Europe dans le cancer du sein métastatique. C'est une maladie évolutive très grave. 50 % des patientes sont mortes au bout de deux ans. Compte tenu de la réserve sur la PFS, les critères principaux devraient être la survie. Nous avons relativement peu parlé de la qualité de vie. Je crois que dans une des deux études c'est un critère secondaire exploratoire. C'est plus que décevant. Nous pouvons adhérer à l'idée que c'est intéressant de voir de nouvelles voies métaboliques et penser que le progrès sera incrémental en cancérologie grâce aux stratégies, mais ici il n'y a aucune démonstration d'efficacité et d'intérêt pour les patients.

M. LE PRÉSIDENT.- S'il n'y a pas d'autres questions, Laurent, merci beaucoup. Nous allons délibérer entre nous.

(L'expert quitte la séance.)

Nous pouvons continuer la discussion. Quelqu'un veut-il ajouter quelque chose ? Beaucoup a été dit.

M. le P^r DUPOUR.- Il faut donner une évaluation. Je raisonne plutôt par rapport au comparateur. Le comparateur, c'est la chimiothérapie. Celle qui est la plus donnée dans cette situation est la capécitabine. On a donné un SMR important et un ASMR V.

Dans cette étude, finalement, je suis d'accord que sur la survie sans progression, le gain n'est pas cliniquement pertinent. En termes de tolérance, nous avons un peu plus d'anémie, mais beaucoup moins de neutropénie (la moitié). C'est ce qui présente le plus de risques. En qualité de vie, ce sont des données exploratoires. Nous n'avons pas d'effet délétère, mais un gain de 15 à 10 points sur une échelle de 100.

Si nous sommes cohérents par rapport à la chimiothérapie, il faut rester à un SMR important et une ASMR V dans la stratégie. Nous n'avons pas démontré que cela fasse mieux. C'est à peu près équivalent. Nous entrons dans des histoires de stratégie, mais nous n'avons pas

d'élément. En survie globale, il n'en sortira rien. Les courbes d'olaparib se croisent 10 fois et dans l'autre, cela se sépare, mais avec peu de malades.

Pour moi, il est difficile de l'évaluer différemment de ce que nous avons fait pour la capécitabine, la vinorelbine et l'éribuline qui ne font pas mieux.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cette remarque pleine de bon sens pratique de prescripteur. L'évaluation par rapport à ce qui existe déjà en termes de comparateur est importante. Je te suivrais volontiers.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sont des comprimés à prendre chez soi. Peux-tu rappeler dans quelle condition on prescrit la chimiothérapie ?

M. le P^r DUFOUR.- La capécitabine, c'est 1250 mg/m² deux fois par jour, donc pour le standard, ça fait quatre comprimés matin et soir 14 jours, une semaine d'arrêt, et on recommence. C'est beaucoup de comprimés. Pour talazoparib, c'est un comprimé par jour en continu et pour l'autre, c'est quatre comprimés par jour en continu. C'est plus facile.

Après, si nous partons sur les autres chimiothérapies, NAVELBINE ou éribuline, c'est une hospitalisation toutes les trois semaines. C'est une hospitalisation de jour. C'est assez astreignant. C'est un côté plus pratique avec ce type de médicaments, sans qu'il y ait de gain, je suis d'accord.

M. le P^r NIAUDET.- Si nous prenons le comparateur, en termes de tolérance, puisque j'ai entendu quatre décès éventuellement liés au traitement...

M. LE PRÉSIDENT.- On ne sait pas.

M. le P^r NIAUDET.- C'est embêtant. C'est quatre décès sur ?

M. EMPEREUR-BISSONNET, pour l'ANSM.- C'est l'ATU.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut se fier aux études cliniques, mais il y a quand même un problème de tolérance.

M. le P^r NIAUDET.- En termes de tolérance, la comparaison avec le comparateur, cela donne quoi ?

M. le P^r DUFOUR.- Il y a un peu plus d'anémie...

M. le P^r NIAUDET.- Les deux produits ont été comparés à la chimiothérapie.

M. le P^r DUFOUR.- Ils ont été comparés avec une chimiothérapie qui est au choix de l'investigateur avec trois protocoles qui sont ceux habituellement utilisés. La plus utilisée est la capécitabine, car c'est également des comprimés que c'est plus pratique.

M. le P^r NIAUDET.- Et les effets secondaires ?

M. le P^r DUFOUR.- la capécitabine a également des effets secondaires qui sont des problèmes de toxicité cutanée, de diarrhée relativement importante, des problèmes hématologiques,

mais moindres qu'avec éribuline et NAVELBINE. Il n'y a pas eu de comparaison de toxicité pour chacun des protocoles. C'est global.

M. le D^r ROSENHEIM.- Deux mois et 28 jours ou 24 jours, c'est assez faible comme service médical rendu, surtout qu'il n'y a pas d'effet sur la survie globale et il n'y en aura pas. Nous pouvons espérer, mais quand on regarde les chiffres, ce sont exactement les mêmes pourcentages de décès. Deux mois et 24 jours, et pas de survie globale, pour moi, c'est un effet au mieux faible.

M. LE PRÉSIDENT.- Par rapport à un comparateur. Je suis d'accord sur les effets relativement modestes dans l'essai, c'est le moins que l'on puisse dire. La réflexion concernant le comparateur (la réflexion de Patrick) est importante. C'est un traitement qui, comparé à ce qui se fait, est aussi efficace. Cela peut être un recours intéressant dans cette pathologie grave. Tu le soulignais.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord. Je serais d'accord avec Michel si la comparaison était avec un placebo. Mais nous ne sommes pas dans cette situation. Cela ne va pas moins bien que la capécitabine, pourquoi l'évaluerait-on moins que la capécitabine.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour l'ASMR, tu as raison. Pour le SMR, nous sommes dans un registre différent dans la mesure où on se compare à des traitements existants.

M. le D^r ROSENHEIM.- Nous avons peut-être eu tort de donner des SMR importants aux comparateurs.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est autre chose. Sans autre observation, nous pouvons passer au vote, si vous le voulez bien. Nous allons voter produit par produit. C'est nécessaire au plan administratif.

Nous commençons par LYNPARZA, dans l'indication de l'AMM.

Le laboratoire demande un SMR important et une ASMR IV.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 11 voix

SMR modéré : 1 voix

SMR faible : 5 voix

Abstention : 1

L'ASMR demandé est de niveau IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité (18 voix).

Il n'y avait pas d'ISP demandé.

Nous passons maintenant à TALZENNA avec le même type de discussion et le même type de résultats. Les demandes du laboratoire sont les mêmes : SMR important et ASMR IV.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 10 voix

SMR modéré : 2 voix

SMR faible : 4 voix

SMR insuffisant : 1 voix

Abstention : 1

L'ASMR demandée est de niveau IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité (18 voix).

Le laboratoire demande un ISP. Qui est favorable ?

(Il est procédé au vote.)

Absence d'ISP : unanimité (18 voix)

Merci beaucoup.

Êtes-vous d'accord pour adopter sur table ces deux dossiers ?

(Réponse positive)

Projets adoptés.

