



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 février 2023

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. NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE - Examen — Pré-AMM — Première demande

Clémence Basse, membre de la CT.- Est-ce que nous ne passerions pas au niraparib, qui est sur le cancer de la prostate et un peu dans la lignée de ce que nous avons vu ce matin ? Comme cela, nous restons sur les horaires pour ceux qui étaient sur ce dossier, histoire de ne décaler qu'un dossier et de ne pas décaler plusieurs personnes en même temps. C'est une proposition.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis tout à fait d'accord. Nous partons sur niraparib.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je vous présente le dossier avec quelques slides. C'est une demande d'accès précoce pré-AMM pour le niraparib/acétate d'abiraterone. Ce n'est pas encore le nom commercial. C'est une association de niraparib et de l'acétate d'abiraterone. Le niraparib est un inhibiteur du PARP et l'acétate d'abiraterone, que vous connaissez, est un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes. C'est en un seul comprimé de 100 milligrammes pour le premier, et de 500 milligrammes pour le deuxième.

C'est une demande d'accès précoce pré-AMM dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2, que ce soit une mutation germinale ou somatique.

Comme vous le voyez, le libellé de la demande d'AP est différent du libellé du dossier de demande d'AMM qui est en cours et en main de l'EMA, qui a été déposé en avril 2022. Pour l'instant, ils n'ont pas encore l'AMM. Comme vous le voyez, la différence se situe au niveau de la population de l'étude du cancer de la prostate métastatique. Pour le premier, c'est uniquement le sous-groupe avec altération des gènes BRCA1 et 2, alors que la demande d'AMM concerne un ensemble de patients qui disposent d'altérations des gènes de réparation de l'ADN.

Je vous fais un petit schéma récapitulatif de cette mutation de voie de réparation des gènes HRR. Elle regroupe, pour la demande d'AMM, cet ensemble que vous voyez dans le grand rond orangé, qui sont les mutations qui touchent BRCA1 et 2, mais qui touchent d'autres mutations comme l'ATM, les BRIP1, les CDK12. Pour ces autres mutations, on ne connaît pas d'autre traitement disponible. Elles sont donc regroupées dans ces mutations pour la demande d'AMM. Ce qui nous préoccupe aujourd'hui pour la demande d'accès précoce pré-AMM, c'est un sous-groupe parmi ces mutations, à savoir uniquement les BRCA1 et 2.

La stratégie thérapeutique en un mot, vous la connaissez maintenant. La première ligne du traitement du cancer de la prostate métastatique repose sur une suppression androgénique donnée en association à une hormonothérapie de nouvelle génération, donc les trois molécules que sont le ZYTIGA, le XTANDI ou ERLEADA, ou bien toujours la suppression androgénique associée à une chimiothérapie par docétaxel. Ces deux grandes stratégies, la stratégie hormonale par la dépression androgénique plus la chimiothérapie, ont démontré un gain en survie globale, et c'est le standard de traitement en première ligne.

Revenons maintenant au dossier de la demande d'accès précoce, qui concerne les gènes BRCA1 et 2. Il est fondé sur la même étude que celle qui est en main de l'EMA actuellement pour l'AMM. C'est une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, qui avait comme objectif principal d'établir la supériorité de l'association niraparib + acétate d'abiraterone par rapport à l'acétate d'abiraterone seule plus le placebo en termes de survie sans progression radiologique chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, et ayant des altérations des gènes HRR, donc les fameuses mutations que je vous ai montrées avant.

Dans cette étude, nous avons une cohorte qui présente cette mutation, qui s'appelle la cohorte 1, et une deuxième cohorte qui était testée aussi dans l'étude, la cohorte 2, avec des patients ne présentant pas ces mutations des gènes HRR.

Le critère principal dans cette étude est la survie sans progression radiologique. C'est la scintigraphie osseuse pour suivre les métastases osseuses, le scanner en général, qu'il soit thoraco-abdominal ou cérébral, et l'IRM. C'était les trois examens radiologiques pour suivre la progression si celle-ci venait à changer.

La méthodologie était faite de sorte qu'il y ait une première analyse de ce critère principal dans le sous-groupe BRCA de la cohorte 1. Ensuite, on passait à la totalité de la cohorte 1, qui regroupe toutes ces mutations. Il y avait des critères secondaires hiérarchisés. C'était le délai jusqu'à initiation de la chimiothérapie, le délai jusqu'à progression symptomatique et la survie globale. Par contre, je vous le signale dès maintenant, même s'il y avait un contrôle de l'inflation du risque alpha, ces trois critères secondaires étaient destinés uniquement à être analysés dans la totalité de la cohorte 1 et non pas dans le sous-groupe BRCA comme pour le critère principal.

Il y avait une analyse de la qualité de vie qui était exploratoire. C'est tout à fait dommage parce que c'était une étude en double aveugle. Ensuite, il y avait un recueil, au niveau de la tolérance, des effets indésirables.

Voilà le schéma de l'étude. C'est la même étude pour l'AMM et pour nous. Vous voyez ici la cohorte 1 qui regroupe toutes ces mutations que je vous ai montrées. Dedans, on va analyser un sous-groupe qui concerne uniquement le BRCA. La comparaison est donc entre le niraparib + acétate d'abiraterone et le placebo + acétate d'abiraterone, en sachant que chez tous ces patients on maintient le traitement par suppression androgénique par analogue de GnRH ou un antagoniste de la GnRH.

Dans l'étude, il y avait une cohorte 2 qui devait être analysée. Cela a été fait, mais il y a une analyse de futilité qui a arrêté cette étude parce que c'était délétère pour les patients. L'analyse pour les autres groupes, celui des patients qui n'ont pas d'altération, montrait déjà qu'il n'y avait pas d'intérêt à poursuivre la cohorte 2.

La cohorte 3 présente sur le schéma n'était pas comprise sur le plan méthodologique. Elle n'était pas concernée par une comparaison. Elle a pris, chez les patients qui avaient l'altération, un groupe restreint de 95 patients et elle visait uniquement à suivre un peu l'efficacité de niraparib-acétate d'abiraterone à dose fixe par ce sous-groupe et donc elle n'était pas concernée par la comparaison.

Du coup, que ce soit pour nous ou pour l'AMM, dans l'étude il nous reste uniquement la cohorte 1, et pour nous, pour l'accès précoce, le sous-groupe de la cohorte 1 avec les mêmes critères, le critère principal qui est la survie sans progression radiologique. Nous n'aurons pas de réponse sur les trois critères pour le sous-groupe qui nous concerne, c'est-à-dire le groupe BRCA.

Vous voyez ici les critères d'inclusion qui étaient pris dans l'étude. Nous sommes en première ligne. Nous notons ici, comme nous l'avons signalé, que dans l'étude ce sont des patients peu symptomatiques ou non symptomatiques. Le score de douleur, sur une échelle de 10, devait être à moins de 3.

Voilà la synthèse des résultats. La cohorte 1 a regroupé 423 patients, 212 dans le groupe association niraparib et 211 dans le groupe acétate d'abiraterone seule. Le sous-groupe BRCA, qui nous concerne, était d'à peu près la moitié de cet effectif.

Comme la méthodologie le permet, ils ont fait une analyse pour ce sous-groupe sur le critère principal. Cette analyse démontre clairement un gain pour la médiane de survie sans progression radiologique en faveur du groupe association niraparib-acétate d'abiraterone versus acétate d'abiraterone seule, avec 16,6 mois dans le groupe association versus 10,9 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 5,7 mois.

Dans la totalité de la cohorte 1, le gain est moins important. Il est de 2,76 mois en gain absolu.

Sur les trois critères, comme c'est signalé, il n'était pas prévu de faire l'analyse pour le sous-groupe d'intérêt pour nous. Par contre, pour l'AMM, on note qu'il n'y a pas eu de différence observée lors des deux analyses intermédiaires qui étaient prévues dans le protocole sur les trois critères dans la population de la cohorte 1.

En termes de tolérance, nous retenons la fréquence des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 qui était de 72,2 % dans le groupe association et de 49,3 % dans le groupe abiraterone seule. L'incidence des événements graves a été un peu plus élevée également, à 49,3 % versus 28,9 %. Les événements les plus fréquents sont principalement hématologiques. C'est plutôt l'anémie.

La période de début du recrutement était en 2019, donc ils étaient confrontés aux infections à la Covid. Parmi les événements indésirables graves, nous avons noté 8,5 % d'événements liés à la Covid.

Clémence Basse est notre experte sur le dossier. Nous n'avons pas eu de contribution d'association sur le sujet. Je laisse la parole à notre experte.

Clémence Basse, membre de la CT.- Merci. Tu as déjà quasiment tout dit. Nous sommes avec un dossier d'AP1 pré-AMM. La demande d'AMM en cours est pour toute une population qui a les mutations dans les gènes de réparation de l'ADN, les fameux gènes HRR, dont BRCA1 et 2. En tout cas, aujourd'hui, la demande d'accès précoce est uniquement dans le sous-groupe des patients qui ont des mutations dans les gènes de réparation et uniquement dans les mutations des gènes BRCA1 ou 2.

Je rappelle le libellé de la demande d'accès précoce. C'est chez les patients qui ont un cancer de la prostate métastatique en première ligne hormonorésistants. Ce ne sont pas les mêmes patients que ce matin, puisque c'était les patients hormonosensibles, qui commençaient à avoir de l'hormonothérapie. Ce matin, nous avons parlé de cette prise en charge-là. Maintenant, nous parlons de la phase hormonorésistante.

Ce sont des patients qui ont eu de l'hormonothérapie et qui progressent sous hormonothérapie, et ce sont des patients qui n'ont pas eu d'hormonothérapie de nouvelle génération. C'est donc une petite population. Soit ils avaient la castration androgénique depuis un certain temps et ils progressent, soit ils n'ont jamais eu d'hormonothérapie de nouvelle génération, donc ce n'est pas la majorité des patients. En effet, aujourd'hui, au stade sensible, on leur donne l'hormonothérapie de nouvelle génération en trithérapie ou bithérapie, comme ce matin.

Encore une fois, ce sont des patients qui ne sont pas très fréquemment rencontrés en pratique, et plus le temps va passer, moins nous les rencontrerons. Il faut déjà avoir cela en tête.

Chez ces patients qui ont la castration androgénique depuis longtemps et qui se mettent à progresser, on se dit qu'ils sont hormonorésistants et on veut leur proposer une hormonothérapie de nouvelle génération, à savoir l'abiraterone, l'enzalutamide ou l'apalutamide. Ce sont les trois hormonothérapies de nouvelle génération.

Bien sûr, comme l'a dit le chef de projet, on maintient la castration androgénique, donc les inhibiteurs de GnRH. Ces patients peuvent avoir aussi de la chimiothérapie. C'est toujours un peu la même molécule.

Ce que je voulais juste dire, c'est que cette population de patients, ce sont des patients qui ont un cancer de la prostate métastatique, qui sont hormonorésistants, donc en général ils ont une maladie qui va résister au traitement hormonal, donc la castration androgénique, et on leur propose quand même une nouvelle génération d'hormonothérapie. Ce sont les patients qui sont en plus mutés BRCA1 ou 2. Chez les hommes qui ont un cancer de la prostate, cela arrive de trouver cette mutation.

Je voulais quand même dire qu'encore une fois, c'est une faible proportion des patients. Dans les données de l'étude et du laboratoire, ils disent que cela peut toucher 12 % à 20 % des patients chez qui l'on va retrouver des mutations dans les gènes de recombinaison homologue, dont BRCA1 ou 2. EN pratique clinique, c'est quand même nettement moins.

Parmi mes collègues qui traitent des patients avec un cancer de la prostate, quand je leur demande combien de patients dans leur patientèle sont mutés BRCA1 ou 2, c'est entre 1 % et 3 %. Encore une fois, ce sont vraiment des patients que l'on rencontre peu non seulement parce que souvent ils ont déjà eu l'hormonothérapie de nouvelle génération avant, et donc ce serait des patients qui ne l'ont pas eu, et en plus parce que parmi eux, c'est à 1 % à 3 %. Tout cela, ce sont peu de patients, je voulais juste que vous le sachiez. C'est le premier point.

Je rappelle juste sur le cancer de la prostate ce que j'ai dit ce matin. C'est plutôt un cancer de bon pronostic, mais il est vrai qu'au stade métastatique cela devient un cancer de moins bon

pronostic, avec une survie globale à 5 Ans de 30 %, donc s'ils sont métastatiques, 70 % des patients vont décéder au bout des 5 ans en médiane. Je voulais juste rappeler le côté grave de la pathologie vu que nous sommes en accès précoce AP1. C'est ce qui était important ;

Ce qu'il faut savoir, en dehors de cet accès précoce dont nous parlons aujourd'hui, c'est que si notre patient est hormonorésistant, on va lui proposer soit la chimiothérapie — parce qu'on se dit qu'il y a un fort volume tumoral, qu'on veut attaquer vite et qu'il est en état de la recevoir -, soit de tenter l'hormonothérapie de nouvelle génération, même s'il est résistant à la castration androgénique, en se disant « allons-y, on le tente ».

Il faut savoir qu'à progression, donc en ligne ultérieure, si le patient est muté BRCA1 ou 2, ce qui je le rappelle est une faible proportion des patients, l'olaparib est possible. A progression, sous hormonothérapie de nouvelle génération, chez les mutés BRCA1 ou 2, on peut avoir accès à l'olaparib aujourd'hui, qui est un inhibiteur de PARP concurrent du niraparib dont nous discutons.

Les patients qui ont un cancer de la prostate hormonorésistant qui sont mutés BRCA1 ou 2 ont la possibilité, dans leur parcours de soins, d'avoir accès à un inhibiteur de PARP en deuxième ligne. Je voulais juste rappeler cela aussi.

Maintenant, j'en arrive à l'essai MAGNITUDE dont a parlé le chef de projet. L'essai MAGNITUDE propose de remonter l'inhibiteur de PARP en première ligne, c'est-à-dire d'associer le niraparib dont nous parlons aujourd'hui, qui est un inhibiteur de PARP comme l'olaparib, à l'abiraterone. Ce serait du coup en première ligne. Le patient est métastatique, résistant à la castration, je mets mon niraparib, mon inhibiteur de PARP, tout de suite dès la première ligne avec l'hormonothérapie de nouvelle génération. C'est là que se positionne la demande d'AP1. Il me semblait intéressant de le rappeler. Lorsqu'il y a des échecs, après, il y a d'autres traitements qui restent, comme cabazitaxel ou de la médecine nucléaire, mais avec une efficacité qui n'est pas optimale.

Pourquoi l'inhibiteur de PARP est-il une molécule innovante ? Nous sommes quand même dans un AP1. On peut dire que c'est une molécule qu'on connaît. Il y a déjà des inhibiteurs de PARP qui existent. Le niraparib en fait partie. L'intérêt de donner ces inhibiteurs de PARP, que l'on peut donner dans d'autres pathologies comme le cancer de l'ovaire, du sein, qui ont des mutations BRCA, est qu'on estime que la cellule cancéreuse qui est mutée BRCA a donc un déficit, vu que le gène BRCA est un gène de réparation de l'ADN. Il y a déjà un déficit du gène de réparation de l'ADN dans ces cellules cancéreuses, donc si on ajoute une molécule qui va encore plus fragiliser la réparation homologue de l'ADN, on se dit que s'il y a une double fragilité dans la cellule tumorale, elle sera d'autant plus fragile et elle décèdera. C'est donc cela, la mort de la cellule tumorale. C'était le mécanisme un peu innovant.

Là, j'anticipe un peu les réponses aux quatre questions pour un accès précoce. En effet, proposer un inhibiteur de PARP en première ligne chez les patients qui ont un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, c'est innovant parce qu'aujourd'hui ils n'y ont accès qu'en deuxième ligne avec l'olaparib, dont je vous ai parlé juste avant.

Concernant les comparateurs cliniquement pertinents, je reprends mon petit schéma. Le plus simple pour vous faire comprendre, c'est de regarder cela. Là, on met du niraparib associé à

l'abiraterone en première ligne. Les comparateurs sont ceux qu'il y avait dans l'étude, c'est-à-dire l'abiraterone seule. Il pourrait aussi y avoir l'enzalutamide ou l'apalutamide seuls, donc ces hormonothérapies de nouvelle génération en monothérapie, ou la chimiothérapie par TAXOTERE.

Je pense que j'ai un peu dressé le décor. Je voulais quand même ajouter un élément important qui est qu'il y a un essai d'une molécule concurrente, l'olaparib, qui a déjà son AMM et son indication en deuxième ligne chez ces patients mutés BRCA résistants à la castration qui progressent sous hormonothérapie de nouvelle génération. L'essai PROPEL 2022, qui a été publié récemment, est un essai de phase 3 également, chez les patients métastatiques résistants à la castration et qui ont un cancer de la prostate également, en première ligne métastatique également. Il propose également l'inhibiteur de PARP avec l'abiraterone versus placebo + abiraterone, donc l'hormonothérapie de nouvelle génération.

Dans cet essai PROPEL, il n'était pas nécessaire d'être muté HRR. Il n'y avait pas besoin d'avoir une mutation quelconque, toutes les mutations présentées par le chef de projet et les autres. Tous ces patients dans l'essai PROPEL n'avaient pas forcément de mutation ou en avaient, et ils avaient accès à l'inhibiteur de PARP + abiraterone. Nous n'avons pas de demande d'accès précoce pour cette molécule aujourd'hui et pas encore de demande d'AMM, mais c'était juste pour dire que cette molécule est dans les tuyaux. Il y a d'autres molécules concurrentes en cours avec un bénéfice en PFS dans l'étude rapportée dans le New England.

Encore une fois, pour vous dire que malgré tout cela reste une niche mais qui a l'engouement des laboratoires pharmaceutiques, nous avons une autre étude, TAVAPRO, avec le talazoparib, un autre inhibiteur de PARP, qui s'associe à une autre hormonothérapie de nouvelle génération, non pas l'abiraterone mais le voisin, enzalutamide. De même, c'est une phase 3. Ils veulent proposer cela aussi que le patient ait ou n'ait pas d'anomalie des gènes de réparation de l'ADN. Nous n'avons pas encore les résultats.

Tout cela pour vous dire que derrière tout cela, il y a peut-être aussi une course à être le premier à venir nous déposer un dossier. Il me paraissait important de le signaler.

Pour les résultats, concernant la présomption d'efficacité, le chef de projet les a très bien décrits. C'est l'essai MAGNITUDE. Nous ne nous intéressons qu'à la cohorte 1 vu que la demande d'accès précoce est pour cette cohorte 1, pour les patients qui ont une mutation du gène BRCA1 ou 2. Ces patients étaient donc un sous-groupe de cette cohorte 1. C'était l'inhibiteur de PARP, donc niraparib, plus abiraterone, versus placebo plus abiraterone. J'essaie de synthétiser les informations.

Comme l'a dit le chef de projet, ce qui est intéressant c'est qu'alors que l'accès précoce s'intéresse au groupe BRCA, nous avons quand même des données d'efficacité sur le critère de jugement principal, qui était la survie sans progression, dans la totalité de cette cohorte 1, donc tous les patients mutés dans un gène de la réparation de l'ADN, HRR. Il y avait un gain de survie sans progression statistiquement significatif de 2,76 mois.

La demande d'accès précoce concerne un sous-groupe, les patients mutés BRCA, avec cette fois un gain de survie sans progression de 5,7 mois, un peu plus encourageant. Vous avez ici la courbe de ce sous-groupe de patients BRCA.

Comme l'a déjà dit le chef de projet, les critères de jugement secondaires de survie globale n'étaient pas significatifs.

Je vais aller rapidement à ma conclusion, mais concernant la toxicité, les inhibiteurs de PARP sont connus. Dans le fond, ce sont des molécules que nous connaissons déjà. Ce sont principalement des toxicités hématologiques sur lesquelles il faut être vigilant mais que nous avons l'habitude de gérer en pratique. Ce sont souvent des neutropénies et thrombopénies. C'est principalement cela, les toxicités attendues.

Encore une fois, c'est un accès précoce AP1 pré-AMM. Quels sont les quatre critères ? Le médicament est-il indiqué dans une maladie grave, rare ou invalidante ? Pour moi, oui. Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, c'est le patient qui a déjà eu éventuellement une hormonothérapie et qui devient résistant ou un mauvais suivi, une mauvaise observance de son hormonothérapie et qui n'a jamais été mis sous hormonothérapie de nouvelle génération. Finalement, oui, c'est une maladie grave, avec 30 % de survie à 5 ans.

Existe-t-il un traitement approprié ? Non. Dans ces pathologies cancéreuses avancées, évidemment, si l'hormonothérapie de nouvelle génération et la chimiothérapie ne font pas assez bien, je vous ai rapidement décrit qu'il y avait le cabazitaxel ou le lutécium en médecine nucléaire pour prolonger la survie, mais nous savons que nos patients vont progresser et probablement décéder de leur maladie cancéreuse. Il n'existe donc pas de traitement approprié.

Je rappelle juste que les inhibiteurs de PARP sont accessibles en ligne ultérieure avec l'olaparib chez les patients spécifiques mutés BRCA1 ou 2, dans ce groupe de patients cibles dont nous parlons depuis tout à l'heure.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. Il y a un gain en survie sans progression. C'est cette donnée qu'ils nous mettent en avant dans ce groupe des globalement mutés, et il y a même un gain un peu supérieur en survie sans progression chez les mutés BRCA1, qui est le groupe des patients pour lequel la demande d'accès précoce est faite, à plus de 5,7 mois. Il n'y a pas de bénéfice en survie globale.

Est-il présumé innovant ? En tout cas, aujourd'hui on ne propose pas d'inhibiteur de PARP en première ligne métastatique chez les hormonorésistants.

Maintenant, quand je vois ces quatre critères, j'ai envie d'être plutôt favorable à l'accès précoce. Après, il faut quand même se rendre compte qu'ils ciblent vraiment un groupe de patients très restreint et qu'il y a probablement d'autres molécules qui, elles, ciblent une population plus large. Nous n'avons pas encore leur dossier et nous verrons bien ce dont l'avenir sera fait, mais a priori ils s'intéresseront à tous les patients et pas uniquement aux mutés BRCA, probablement même aux patients non mutés. En tout cas, en ce moment il y a une stratégie pour que ces inhibiteurs de PARP soient donnés dès la première ligne au stade de résistance à la castration en association à l'hormonothérapie de nouvelle génération.

J'espère avoir été claire. Je rends la main.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Clémence. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce qui m’a étonnée, c’est qu’ils ont planifié l’étude avec une question principale sur la cohorte 1, et tout d’un coup c’est devenu un sous-groupe de cette cohorte qui est devenu la population d’intérêt, puisqu’elle est en haut de la hiérarchie. Je leur ai demandé pourquoi, par l’intermédiaire du chef de projet. Le laboratoire a fait référence à des études mais dont les résultats, d’après ce qu’ils me donnent, sont des résultats de 2021 et 2022 alors que leur amendement date de 2020.

Je n’ai pas très bien compris leur réponse, mais je voulais savoir si tu avais des éléments qui justifient ce changement de population au cours de l’amendement 4 du protocole. Ils changent certes pour une sous-population bien sûr dans laquelle l’effet est majoré, mais comment peux-tu t’assurer que ce ne soit pas une décision basée sur des résultats de l’étude elle-même ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je ne sais pas répondre à ta question, Sylvie. En effet, ils nous proposent les résultats les plus intéressants dans le sous-groupe qui a ces résultats, c’est sûr.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais juste une petite remarque, Sylvie. La modification du protocole était en 2020 et quand on regarde la première analyse, elle a eu lieu en 2021.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C’est ce qu’ils disent. C’est une analyse intermédiaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce que je n’ai pas compris, c’est que quand on leur pose la question « pourquoi avez-vous changé ? », si tu as lu leur réponse, ils parlent d’une étude PROFOUND qui a été publiée en 2021, plus l’étude GALAHAD qui a été publiée en 2022. L’olaparib n’est pas une molécule qui leur appartient. Peut-être que les résultats ont été présentés à un congrès, je ne sais pas. C’était le sens de ma question. Clément, tu connais cela mieux que nous. Y a-t-il eu des éléments sur l’efficacité potentielle de ces traitements dans ce sous-groupe en 2020 ? Leur réponse me donne des éléments postérieurs à leur décision. Voistu ce que je veux dire ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je comprends bien. Je n’ai pas les dates en tête. En effet, il y a parfois des données qui sont présentées, mais quelques mois avant la parution des publications C’est rarement des années avant. En général, d’expérience, c’est dans les six mois qui précèdent. Je ne sais pas ce que les autres oncologues et hématologues pensent.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Les analyses intermédiaires présentées, effectivement, sont postérieures à l’amendement, mais en même temps, c’était une question naïve, je me suis demandé pourquoi ils avaient changé d’avis. Je crois qu’une fois, le chef de projet avait fait la remarque. On fait un essai sur une sous-population alors qu’on randomise une population beaucoup plus grande. Sur un plan éthique, il est intéressant de se demander pourquoi on a inclus tout le monde si on veut se focaliser sur un sous-groupe. Ce qui m’a étonnée, c’est leur réponse, qui présente des arguments postérieurs à leur décision.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Clémence, tu as parlé de l'olaparib, mais quel est son statut aujourd'hui ? Il est après l'abiraterone sur les hormonorésistants ?

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est cela.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Mais avec quel résultat ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Avec SMR important et ASMR IV.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, il est au même niveau. En fait, il y a deux choses. Il y a ce que nous avons évalué, pour lequel nous avons donné le SMR important et l'ASMR, et c'était après échec d'une hormonothérapie de nouvelle génération. L'autre chose, c'est la nouvelle indication que l'olaparib a obtenue et qui est au même niveau que l'indication que nous traitons aujourd'hui.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- D'accord. Alors pourquoi dis-tu qu'il n'y a pas de traitement, Clémence ? Il y a un traitement, déjà. Il y a l'olaparib, qui existe bien pour ces patients qui résistent. Les patients qui résistent, on ne leur enlève pas l'abiraterone quand on leur met l'olaparib, avant le traitement de ce dossier. Je ne sais pas si je suis clair.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je comprends tout à fait. L'olaparib a une indication après l'échec d'une hormonothérapie de nouvelle génération. C'est ce que nous avons évalué il y a quelques années. Nous lui avons accordé un SMR important et une ASMR, et il avait démontré un gain en OS de 3,84 mois par rapport à une hormonothérapie de nouvelle génération. Récemment, il a eu une AMM en décembre à la même ligne que celle que nous traitons aujourd'hui. C'est-à-dire qu'au lieu de traiter les patients qui font une résistance à la castration avec une hormonothérapie de nouvelle génération seule — c'est-à-dire le comparateur de cette étude —, on associe l'olaparib à l'hormonothérapie de nouvelle génération, mais à cette ligne de traitement, donc on n'attend pas l'échec de l'hormonothérapie de nouvelle génération.



Albert Trinh Duc, membre de la CT.- D'accord. Ma question est la suivante. Puisqu'il y a un bénéfice sur l'ensemble du sous-groupe et pas uniquement sur le BRCA, pourquoi le limiterions-nous au BRCA, même si c'est logique puisque c'est un inhibiteur de BRCA ? Les résultats montrent qu'il y a quand même un bénéfice aussi pour les autres aussi même s'il est moindre.

Clémence Basse, membre de la CT.- Tu as raison, il y a un bénéfice moindre en survie sans progression dans tout le groupe, et ils ne veulent que sur le BRCA.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Le laboratoire dit qu'il y a une analyse exploratoire gène par gène qui a montré que le bénéfice de la survie sans progression de la maladie était plus important dans le sous-groupe BRCA de l'étude sur l'olaparib.

Du coup, je leur avais demandé s'ils avaient fait un test d'interaction. Pour suivre ta réflexion, je m'étais demandé s'ils avaient au moins montré que le test d'hétérogénéité d'effet était significatif. Effectivement, sinon, pour moi, pourquoi priver une partie de la population de

l'effet si globalement il existe ? Ils ont répondu qu'ils n'avaient pas besoin de faire de test parce qu'il n'est pas attendu qu'un test génère des conclusions divergentes. Ce n'est pas grave.

Un chef de projet, pour la HAS.- En tout cas, pour l'AMM c'est la globalité des mutations. La demande d'AMM, c'est là où on a +2,76 mois de delta.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais nous ne sommes pas dans l'AMM.

Clémence Basse, membre de la CT.- Là, nous parlons d'accès précoce. Le sujet d'aujourd'hui est l'AP1.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Justement, au sujet de l'AP1, je me pose la question de savoir si effectivement le besoin est non couvert. Finalement, dans cette pathologie néoplasique au très long cours, ce qui compte, c'est l'amélioration de la survie globale. Là, nous avons des résultats sur la survie sans progression radiologique, mais nous n'avons pas de résultats en survie globale. Nous savons que le médicament peut être donné en deuxième ligne.

À mon sens, il manque une étude de stratégie avec première versus deuxième ligne sur la survie globale, ce qui permettrait éventuellement d'éviter d'exposer des patients inutilement à un médicament qui est plus toxique et qui ajoute une toxicité. Je ne suis donc pas certain que le fait de gagner quelques mois en survie sans progression radiologique soit réellement un bénéfice pour le patient par rapport au fait d'attendre cette première progression pour introduire niraparib. En tout cas, je pense qu'il faudrait le démontrer.

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est une bonne remarque. De toute façon j'ai voulu que nous commencions par ce dossier au vu de l'heure parce que c'est celui qui peut nous faire discuter, tout à fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Étienne ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- J'avais à peu près la même question qu'Hugues. Savons-nous ce que les gens ont reçu après progression ? Dans le fond, ils ont probablement eu de l'olaparib après progression. D'ailleurs, cela pose la question de savoir si l'insu était levé à cette occasion-là, puisque j'imagine qu'il n'est pas très logique de donner un autre inhibiteur de PARP aux patients qui progressent après niraparib.

Clémence Basse, membre de la CT.- Non, en effet, ce n'est pas logique.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Y avait-il donc une levée de l'aveugle, à ce moment-là ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Nous n'avons pas les données sur les traitements ultérieurs.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je suis d'accord avec Hugues sur le fait que là, la survie globale a l'air d'être vraiment identique. Finalement, c'est inhibiteur de PARP d'emblée versus inhibiteur de PARP après progression sous hormonothérapie de nouvelle génération. Ce n'est pas sûr que le bénéfice substantiel soit évident.

Je le dis à chaque dossier de PARP inhibiteur, mais j'ajoute que c'est toxique. Il y a des effets indésirables graves sur la moelle osseuse, avec des syndromes myélodysplasiques, des leucémies aiguës myéloïdes qui sont probablement liés à la durée d'exposition, donc si on peut attendre la ligne d'après sans que ce soit au détriment des malades, c'est peut-être mieux.

Michel Clanet, Vice-Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je me posais plusieurs questions, la première concernant la PFS. C'était des données d'amélioration radiologique. Quel était le différentiel et est-il médicalement pertinent ? Y a-t-il une métastase de scintigraphie en moins ? C'est la première question.

La deuxième question concerne l'absence de bénéfice de survie. On dit que les données ne sont pas matures, mais est-ce une immaturité par insuffisance de recul ? Y a-t-il eu des cross-overs ou, alternativement, n'y a-t-il pas de bénéfice ?

Ma dernière question est la suivante, parce que je ne comprends pas bien. Après avoir entendu le chef de projet et Clémence, en ce qui concerne l'olaparib qui vient d'avoir une AMM en première ligne, il semblait que le bénéfice survenait qu'il y ait une mutation ou non, alors que pour le niraparib c'était délétère en l'absence de mutation. Je voulais aussi avoir une clarification là-dessus.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous n'avons pas eu le dossier de l'olaparib donc je pense que nous ne pouvons pas non plus trop discuter sur le fait que l'olaparib arrive en première ligne. Nous verrons quand nous l'aurons et je crois qu'il faut que nous restions dans l'environnement.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Alors j'aurai mes deux premières questions.

Clémence Basse, membre de la CT.- Je vais répondre à la première et je laisserai le chef de projet répondre à la deuxième. En effet, l'apparition de la métastase à la scintigraphie osseuse fait partie de la progression radiologique. Tout à fait, Serge. Dans le cancer de la prostate, parfois, la progression peut être relativement locale ou faible, mais l'apparition de nouvelles métastases, d'une adénopathie pathologique, fait partie des progressions radiologiques. Ce n'est pas toujours symptomatiquement parlant.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Y a-t-il eu des niveaux de futilité ou de pertinence déterminés dans le protocole initialement ?

Clémence Basse, membre de la CT.- En termes de progression, tu veux dire ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, en termes de progression radiologique.

Clémence Basse, membre de la CT.- Les progressions sont selon RECIST. Ce sont toujours les mêmes critères proposés.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Pardon, précise, est-ce que c'est plus 10 %, 20 % ou 30 ? Y a-t-il eu des critères ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Non, je n'ai pas l'impression qu'ils aient adapté le critère de progression radiologique.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Sur l'absence de survie, est-ce une immaturité ? Y a-t-il eu des cross-overs ou est-ce qu'il n'y a pas de bénéfice ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est plutôt l'immaturité des données. Il y a eu peu de décès dans les deux groupes.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il n'y a pas de cross-over autorisé ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je ne crois pas.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Ils avaient sûrement de l'olaparib derrière.

Clémence Basse, membre de la CT.- Ce n'est pas la même molécule. Dites-vous que là, on teste le niraparib en première ligne associé à l'acétate d'abiraterone dans un sous-groupe de patients mutés BRCA, avec les données que nous vous avons présentées pour un AP1. Voilà.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Après, les courbes de survie globale se croisent plusieurs fois, même avant les censures.

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est le premier inhibiteur de PARP en première ligne que nous discutons, en tout cas à la CT. Même si une autre molécule a eu l'AMM, nous n'en avons pas encore discuté à la CT. Là, c'est la première molécule que nous discutons à la CT dans cette indication-là.

Michel Clanet, Vice-Président.- Clémence, le génotypage BRCA1 et BRCA2 se fait-il systématiquement, dans ces cas-là ?

Clémence Basse, membre de la CT.- C'est une très bonne question. Nous ne le faisons pas non plus systématiquement. En France, nous commençons à le faire tout de même un peu plus, mais ce n'est pas forcément dans tous les pays de la même façon. Nous essayons de l'avoir en tout cas pour les lignes un peu ultérieures, mais ce n'est pas quelque chose que l'on attend. Encore une fois, ce n'est pas comme dans le cancer du poumon où on attend la mutation pour traiter. On le fait en parallèle. Ce n'est pas toujours fait, d'où peut-être le fait qu'en pratique nous n'en ayons que 1 % à 3 %, alors que dans leur étude ils le faisaient systématiquement. C'est quelque chose qu'il est conseillé de faire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons voter. J'avoue qu'il y avait une discussion également en Bureau. Nous avons plutôt tendance à suivre la proposition de Clémence, mais je pense qu'effectivement il y a des points de discussion tout à fait réels. Je vous propose d'abord d'essayer de voter pour ou contre. Si jamais nous votons contre, nous prendrons question par question.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 9 voix pour l'accès précoce, 6 voix contre et 5 abstentions.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous vous proposons d'adopter l'avis la semaine prochaine, une fois que nous aurons l'avis de l'ANSM.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous n'avons pas encore l'avis de l'ANSM. Bien.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Non, il y a eu un petit décalage. Nous devions l'avoir, mais cela a été retardé. Ce sera un avis favorable.