



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 avril 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. Examen TALZENNA (CT_AP-183) PFIZER PFE FRANCE - Pré-AMM - Première demande

M. COCHAT, Président.- On va passer à TALZENNA.

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

M. COCHAT, Président.- Merci. C'est au chef de projet, qui nous le présente.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'accès précoce pré-AMM, de la spécialité TALZENNA à base de talazoparib, un inhibiteur de PARP, en gélules de 0,1 et 0,25 milligramme.

L'indication revendiquée par le laboratoire pour cette demande d'accès précoce est la suivante : Talzenna est indiqué en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques avec un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, n'ayant pas reçu de traitement préalable.

A noter que le laboratoire a déposé une demande d'AMM centralisée en février dernier dans un périmètre d'indication plus large que celui revendiqué pour l'AP, à savoir en association avec l'enzalutamide pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

Je laisserai le Docteur Péron, expert sur ce dossier, plus précisément, décrire la stratégie thérapeutique. Mais pour vous indiquer que selon le Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie, le cancer de la prostate hormonosensible, qui évolue vers une forme résistante à la castration, est défini par une testostéronémie inférieure à 50 nanogrammes par décilitre associée à une progression biochimique ou à une progression radiologique malgré une suppression androgénique, médicamenteuse ou chirurgicale.

Selon les recommandations, la suppression androgénique reste le traitement de base du cancer de la prostate métastatique associé à une hormonothérapie de nouvelle génération. L'ajout d'un traitement par docétaxel peut être discuté, notamment pour les patients d'anté-métastatiques, avec un diagnostic de haut volume, ou haut risque.

Le positionnement des protocoles de chimiothérapie n'est pas clairement établi. Ils sont recommandés chez des patients symptomatiques naïfs de docétaxel, des patients asymptomatiques présentant des signes de progression rapide de la maladie.

Dans le cancer de la prostate, des altérations germinales et/ou somatiques spécifiques, ainsi que des voies de signalisation alternatives impliquées dans la progression tumorale, en particulier chez des patients présentant une maladie métastatique progressive ont été identifiées. Ainsi, jusqu'à 30 % des patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration présentent des altérations des gènes de la réparation de l'ADN HRR. Les altérations génétiques sont parfois des facteurs prédictifs de réponse à certaines thérapies. Vous avez à l'écran leur répartition dans le cancer de la prostate métastatique, et

le panel de gènes testés dans l'étude que je vais vous décrire juste après. Cela souligne l'intérêt de la recherche d'altération des gènes de la réparation de l'ADN au sein du tissu tumoral ou de l'ADN circulant et l'intérêt de stratifier ces patients en fonction de leur profil génomique, dans les essais cliniques notamment.

Veuillez noter également que la stratégie thérapeutique de la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration a récemment été enrichie par l'introduction de deux spécialités. L'association fixe niraparib/acetate d'abiraterone, qui s'est vue octroyer une autorisation d'accès précoce pré-AMM le 17 mars 2023, dans une sous-partie de l'indication revendiquée pour le talazoparib, car il est indiqué chez les patients présentant des mutations BRCA 1/2 et l'olaparib, en association avec l'abiraterone, qui s'est vue octroyer une autorisation d'accès précoce post-AMM cette fois le 30 mars 2023, ainsi qu'un SMR important et une ASMR IV versus l'abiraterone seule, dans une indication similaire à celle revendiquée pour le talazoparib.

La demande d'autorisation d'accès précoce de TALZENNA repose sur les données d'une étude pivot de phase III, **TALAPRO-2**, réalisée chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du talazoparib associé à l'enzalutamide par rapport à l'enzalutamide seul, en termes de survie sans progression radiologique et de survie globale.

Deux cohortes successives ont été constituées, d'abord une cohorte *all comers*, puis une cohorte constituée par des patients sélectionnés sur la présence de mutations HRR. Il y a donc deux populations d'analyses dans cette étude.

La population *all comers* qui correspond à la première cohorte et la population HRR mutée qui correspond aux patients avec mutation HRR présents dans les cohortes 1 et 2. Les analyses sur ces deux cohortes sont prévues au protocole dans ces deux populations d'analyses, mais à la date de l'examen, seuls les résultats de la cohorte dite *all comers* sont disponibles.

Il est également noté que l'étude comportait une partie 1 indépendante de la partie 2 précédemment décrite, qui visait à déterminer la dose appropriée de talazoparib en association l'enzalutamide à retenir pour la partie 2. La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : l'utilisation antérieure d'abiraterone ou d'un traitement par chimiothérapie à base de taxane, et le statut mutationnel HRR.

Concernant les résultats dans le groupe *all comers*, c'est-à-dire chez les patients non sélectionnés sur le statut mutationnel HRR, selon l'analyse au *cut off* du 16 août 2022, l'association talazoparib plus l'enzalutamide a démontré sa supériorité par rapport à l'enzalutamide seul en termes de survie sans progression radiologique, après un suivi médiant d'environ 24,9 mois dans le groupe traité par l'association talazoparib plus l'enzalutamide. Il n'a pas démontré sa supériorité par rapport l'enzalutamide seul en termes de survie globale. La qualité de vie a été évaluée de manière exploratoire.

Pour finir, concernant le profil de sécurité de l'association talazoparib plus enzalutamide, les résultats concernant les principaux événements indésirables et les principaux événements d'intérêt particuliers sont en cohérence avec le profil de tolérance connu pour le talazoparib.

Je cède maintenant la parole aux Docteurs Julien Péron et Sylvie Chevret, que je remercie pour leur expertise respective.

M. PERON, membre de la CT.- Je commence peut-être. Merci beaucoup. La présentation, notamment de la maladie était très claire et déjà assez complète. Je ne vais pas tout reprendre et je serai évidemment disponible en cas de question. Mais, vous avez compris que dans le cancer prostate résistant à la castration et métastatique, jusqu'à peu, la stratégie de traitement consistait en une alternance d'hormonothérapie de nouvelle génération et de chimiothérapie. Les décisions étaient prises en fonction des traitements évidemment déjà reçus à la phase hormonosensible et du profil d'évolution de la maladie, notamment son caractère symptomatique ou non, qui poussait à la prescription de la chimiothérapie plutôt que l'hormonothérapie. Récemment, il y a eu l'arrivée du lutécium PSMA, mais qui n'impacte pas l'évaluation du dossier actuel puisque c'est une indication qui arrive dans les lignes ultérieures.

Même pour les données de l'étude, au final, si je dois faire une synthèse des données qui vous ont déjà été présentées. En gros, cette étude a inclus des patients en première ligne de traitement de la résistance à la castration. L'étude faisait l'hypothèse initiale que le traitement marcherait dans la population globale, c'est-à-dire qu'il y ait ou non une prédisposition génomique, donc une anomalie de la recombinaison homologue ou pas. Mais il y avait évidemment tout de même une ouverture sur le fait qu'il y ait seulement les patients avec un déficit de la recombinaison homologue qui puissent en bénéficier. C'est logique puisque c'est un inhibiteur de PARP. Cette observation a été réalisée dans les autres modèles tumoraux que c'était principalement les patients avec déficit de la recombinaison homologue qui bénéficiaient des (inaudible 2.18.24) dans le PARP. D'où le schéma expérimental qui prévoit à terme une évaluation dans un premier temps dans la population dans *all comers* et dans un deuxième temps dans la population spécifique avec recombinaison homologue. Mais pour l'instant, nous n'avons pas les données de cette deuxième population, de la population avec déficit de la recombinaison homologue.

Si l'on s'intéresse aux données disponibles, c'est la population *all comers*, où il y a évidemment une minorité de patients qui ont un déficit de la recombinaison homologue, mais pas assez pour qu'on puisse tirer des conclusions définitives dans cette population.

A noter dans la population incluse, qu'il y avait vraiment une petite minorité, 6 % des patients, je crois, qui avaient été prétraités par hormonothérapie de deuxième génération à la phase hormonosensible. C'est explicable à la fois par le caractère international de l'étude, et par le fait que cette étude a été réalisée il y a déjà quelques années. Cela ne correspondra pas à la pratique future, puisque maintenant, une grande partie des patients recevront des hormonothérapies de deuxième génération dès la phase hormonosensible. Néanmoins, cette population ne disparaît pas puisque même si l'utilisation d'hormonothérapie de deuxième génération dès la phase hormonosensible, les recommandations sont en vigueur, mais elles ne sont pas parfaitement appliquées. On va continuer d'avoir un certain nombre de patients qui vont arriver à la phase de résistance à la castration, naïfs d'hormonothérapie de deuxième génération.

L'étude dans cette population *all comers* est positive sur la survie sans progression radiologique et globalement bien positive avec un *hazard ratio* à 0,63. Dans les analyses

exploratoires en sous-groupe, dans la petite population minoritaire qui était identifiée sur ADN tumoral circulant comme ayant un déficit de la recombinaison homologue, on a l'impression que le traitement marche sur la survie sans progression radiologique, qu'on ait ou pas un déficit de la recombinaison homologue. Évidemment, c'est exploratoire, mais cela reste pertinent pour l'évaluation du dossier.

Il n'y a pas de différence en survie globale sur des évaluations très précoces et très préliminaires. Mais quand on regarde ces courbes de survie globale, premièrement, on fait l'observation qu'il y a énormément de données censurées. C'est donc peu interprétable, mais on ne voit pas les courbes se séparer de façon enthousiasmante.

Par ailleurs, dans les critères de jugement secondaire, l'association de traitement avec talazoparib plus l'enzalutamide améliore le taux de réponse objective par rapport à l'hormonothérapie seule, qui passe de 44 % à 62 %. Cela améliore également, c'est exploratoire, le temps jusqu'à la détérioration de la qualité de vie qui passe en médiane de 25 mois à 31 mois, un *hazard ratio* à 0,78 qui serait statistiquement significatif.

Le haut niveau de la tolérance, il n'y a pas de surprise. Il y a évidemment un constat. Il y a un profil de toxicité du talazoparib qui est observé, avant tout, une toxicité hématologique. Si vous voulez des chiffres, par exemple l'anémie passe de 17 % à 65 %, les neutropénies de 7 % à 36 %, thrombopénie de 3 % à 25 %, nausées de 13 % à 21 %. C'est cela essentiellement la toxicité du talazoparib. Il n'y a pas de signal pour l'instant d'augmentation, mais c'est une évaluation très précoce, mais il n'y a pas pour l'instant de signal d'apparition de leucémie aiguë. Ce qui serait attendu avec ce médicament, surtout chez des patients âgés. Mais pour l'instant, on n'a pas encore ce signal. Il n'y a pas de surmortalité, il n'y a pas d'événement indésirable de grade 5, de décès toxiques en lien avec le traitement qui ont été rapportés.

Ma conclusion globale du dossier, c'est que premièrement les résultats sont assez préliminaires, c'est pour un accès précoce. Ce n'est pas une vraie critique. Il y a eu une démonstration du bénéfice, donc le traitement marche, en tout cas pour retarder la progression de la maladie, en cohérence avec des évaluations en plus toutes récentes, de deux autres associations d'inhibiteurs de PARP et d'hormonothérapie de deuxième génération. Il me semble qu'on peut considérer assez facilement que la maladie est grave ou invalidante. Cela fait peu de débats.

Le caractère présumé innovant du traitement, à la lumière de nos évaluations toutes récentes des autres associations hormonothérapie plus inhibiteurs de PARP, il me semble que l'on pourrait l'admettre.

Le fait que la mise en œuvre ne puisse pas être différée. OK

Par contre, le quatrième critère, qui est : que nous ne disposons pas de traitement approprié, j'ai du mal à le considérer comme acceptable. Pourquoi ? Parce que dans exactement la même indication, l'association olaparib plus abiraterone a une AMM et a un accès précoce post-AMM que nous avons attribué récemment. Cela me paraîtrait gênant d'attribuer un accès précoce pré-AMM dans un contexte où nous avons un accès précoce post-AMM déjà disponible, et sur des données à peu près similaires en termes de niveau de preuve ou d'ampleur d'effet.

C'est l'argumentaire principal. Ce qui fait que je ne m'attarde pas trop sur l'autre problématique qui est qu'il faudra dans le futur bien signaler que cette association thérapeutique n'a pas démontré son intérêt chez les patients qui auront été prétraités par hormonothérapie de deuxième génération, à la phase de sensibilité à la castration, et qui va tout de même devenir progressivement majoritaire.

Il y a évidemment des développements, des recherches qui chercheront à positionner l'intérêt de ces associations dans cette population. Mais ce n'est pas forcément le sujet de l'évaluation du jour.

M. COCHAT, Président. - Très bien, merci. Sylvie.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller vite. On m'a demandé mon avis parce que c'est un essai qui avait la particularité sur la partie randomisée en double aveugle, d'avoir deux critères de jugement principal, la survie sans progression radiologique, mais sur deux populations, la population complète, les *all comers* qu'ils appellent cohorte 1, et sur les seuls sujets qui ont une mutation HRR qui est appelée la cohorte 2.

En revanche, comme ils ont partagé le risque d'erreur de type 1 sur ces deux critères principaux, la conclusion de l'essai ne nécessite pas une démonstration sur les deux, mais il suffit d'avoir une démonstration d'un des deux critères principaux pour pouvoir conclure au bénéfice du traitement, ce qui est le cas ici, puisqu'ils démontrent un bénéfice sur la survie sans progression radiologique.

Il y avait deux autres critères secondaires clés qui sont la survie globale, là encore, définie à la fois sur la population de la cohorte 1 des *all comers* ou la cohorte 2 des mutés HRR.

La deuxième particularité un peu complexe du schéma de l'étude, et c'est pour cela qu'on m'a sollicité, c'était qu'il y avait quatre points d'analyse qui étaient planifiés, des analyses répétées des critères de jugement principaux et secondaires clés, qui ont utilisé une démarche hiérarchique. C'est-à-dire que l'analyse des critères secondaires clés devait avoir lieu uniquement si les critères principaux étaient significatifs. Une manière indépendante pour les deux cohortes. Puis qu'il y avait des analyses en plus intermédiaires, dites de futilité après l'observation d'un nombre d'événements limité de progression ou de décès.

Ce qui m'a frappée sur ce qui est présenté, c'est que les résultats qui sont présentés correspondent à l'analyse qui a été faite au point 2. C'est-à-dire quand on a une analyse terminale, du critère de jugement principal sur la cohorte 1 des *all comers*, qui était prévue après environ 333 événements. En fait, il y en a un peu plus, je crois, 340, c'est l'analyse terminale de ce critère.

En revanche, ce qui m'a un peu chagrinée, c'est qu'il était prévu à cette date une analyse intermédiaire de la survie globale sur la cohorte 1, ce qui est présenté, ce que vient d'être apporté comme sans bénéfice observé. Comme on vient de l'entendre, à mon avis, les courbes sont tout de même très proches. Ce qui m'a chagrinée aussi, c'est que l'analyse intermédiaire qui était prévue sur la cohorte 2 du deuxième critère de jugement principal de la survie sans progression radiologique n'est pas présentée. Pourtant, elle était planifiée. Ce n'est pas

justifié, ils n'en parlent pas. J'ai trouvé cela dommage parce que cela m'a soulevé une question sur cette sous-population.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est que dans l'ensemble des inclus, il y a tout de même, pratiquement un quart des malades qui ont un statut mutationnel qui n'est pas connu. Je me suis dit que quand on allait évaluer la cohorte 2, ça pourrait poser question d'un éventuel biais de sélection de cette population.

Enfin, vous n'avez pas tellement parlé du critère de jugement principal. Là encore, c'est un critère composite qui décrit soit les décès sans progression radiologique, soit les progressions radiologiques. Ce critère composite est porté par la progression radiologique. J'ai bien compris que c'est très pertinent dans cette maladie. Ce qui m'a un peu gênée tout de même, c'est que c'est basé sur des examens radiologiques, et bien sûr des visites, alors qu'il y a tout de même des déviations protocolaires importantes. Il y a environ 10 % de malades qui ont des visites manquantes, plus 18,5 % qui ont des imageries manquantes, il fallait avoir une imagerie tous les deux mois, pendant six mois, puis tous les deux ou trois mois après. Mais on voit bien, quand on regarde la courbe de survie sans progression, l'allure en marche d'escalier qui est liée à ces visites séquentielles. Il faudrait s'assurer que les visites manquantes ne sont pas liées à l'état du patient.

Cela dit, l'effet est suffisamment important. Il a d'ailleurs été évalué aussi, je pense que c'est une demande de la FDA, qu'en fonction de la prise en compte des changements de traitement ou des interruptions d'études dans des analyses de sensibilité qui montrent une diminution de l'effet tout de même. Quand on prend en compte les changements de traitement comme des événements, le bénéfice observé sur ce délai de survie sans progression, diminue puisque le HR passe de 0,60 à 0,8.

Mais globalement, je suis Julien dans sa satisfaction sur la cohorte *all comers*.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci. Alors le chef de projet voulait reprendre la parole.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste pour vous préciser, concernant les demandes d'accès précoces, les deux autres spécialités et en association évaluées récemment. Comme vous le voyez elles ont été évaluées à deux semaines d'intervalle au mois de mars. Vous avez en dessous les premiers patients inclus dans les différentes études supportant les demandes d'autorisation d'accès précoce. Là encore, on est sur une chronologie très rapprochée et ce sont des développements complètement concomitants.

M. COCHAT, Président.- Ils sont concomitants, très bien. C'est un élément à prendre en compte aussi. Avez-vous des questions ou commentaires ? Oui, Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Julien, bonjour. Je voulais que tu me donnes des précisions sur les risques éventuellement leucémogène. Je crois que ce sont les inhibiteurs PARP part, parce que c'est un risque générique et qui est partagé aussi par l'olaparib. Doit-on le prendre en compte ou est-ce pour le moment encore un peu théorique ?

M. PERON, membre de la CT.- Ce n'est pas que théorique, dans le sens où c'est certain que les inhibiteurs de PARP ont un risque leucémogène. Dans la totalité des données disponibles, évidemment avant tout dans d'autres modèles tumoraux que le cancer de la prostate, on sait en gros que plus on en prend, plus c'est risqué ; plus on a reçu des traitements alkylants au préalable, plus le risque est élevé ; plus les patients sont âgés, plus le risque est élevé.

Selon les indications, évidemment, ça pose des difficultés différentes. C'est-à-dire que si l'on a une indication chez des patients à l'espérance de vie liée à leur maladie *princeps* très limitée, le risque de raccourcir la vie de façon importante par une leucémie a moins d'impact. Évidemment, si on est en situation adjuvante à objectifs curatifs, là déclencher une leucémie serait dramatique, évidemment avec des considérations différentes.

Dans le cancer, là, on reste sur des patients qui ont un cancer de prostate métastatique et résistant à la castration, donc à l'espérance de vie somme toute assez limitée. C'est plutôt l'élément qui fait que le risque leucémogène aura peut-être moins d'impacts dans l'évaluation globale de la balance d'un bénéfice-risque. Par contre, ce sont plutôt des patients âgés, c'est plutôt défavorable. Après, c'est la réflexion théorique.

La réflexion pratique, c'est ce qui a été observé dans l'essai, et pour l'instant, on ne voit pas non plus s'accumuler les décès liés à des leucémies dans l'étude. Pour l'instant, je n'en ferai pas un frein particulier au déploiement des émetteurs de PARP en général. Pour répondre à ta question, excusez-moi, oui, c'est un risque générique de toute la classe et pas propre au talazoparib.

M. COCHAT, Président.- OK. Clémence

M^{me} BASSE, membre de la CT.- La question que je me pose, c'est que pour toi, Julien, a priori, la molécule semble remplir tous les critères de l'accès précoce, sauf le fait qu'il y ait un médicament similaire semblable, dans les types de molécules qui ont l'AMM et un accès précoce post-AMM. Mais comme cela a été souligné, c'était un développement concomitant. La seule question que j'ai, c'est : si l'on estime que ces deux molécules, dont celles que l'on étudie aujourd'hui et celui que tu considères comme un comparateur, ou comme un traitement approprié, cela veut dire que si les molécules ont été développées de façon concomitante, on ne peut pas considérer que l'olaparib l'abiratéron est un comparateur pertinent. Du coup, on pourrait dans ces cas dire que les quatre critères de l'accès précoce sont remplis, et on lui donne l'accès précoce. Je ne sais pas, d'un point de vue réglementaire, que doit-on considérer ? Parce que cet élément est hyper important. C'est surtout ça.

M. PERON, membre de la CT.- Il me semble que la notion de développement concomitant est surtout indispensable à prendre en compte dans l'accès conventionnel, mais dans le cadre de l'accès précoce, c'est la notion d'accessibilité d'un comparateur qui est déterminante. Or là, certes, les développements ont été concomitants, très bien, néanmoins, il y a un médicament avec une AMM dans la même indication, avec le même niveau de preuve, et qui est accessible.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Et qui est disponible.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'est exactement ça. C'est précisé dans la doctrine. Dans la doctrine du droit commun, on parle de développement concomitant. Dans la doctrine accès précoce, on n'en fait pas mention.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Merci beaucoup pour cette précision.

M. COCHAT, Président.- OK. Albert.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Julien, tu faisais référence tout à l'heure au fait que dans les critères d'exclusion, les patients ne devaient pas avoir une hormonothérapie de deuxième génération. Aujourd'hui, existent-ils des patients pour cette indication, pour l'indication de ce médicament ?

M. PERON, membre de la CT.- Ce que je précisais, c'était que les hormonothérapies de deuxième génération sont évidemment disponibles à cette ligne. D'ailleurs, l'homonothérapie de deuxième génération fait partie de l'association. C'est-à-dire que là, on évalue l'association du (inaudible coupure 2.37.16) à talazoparib, avec une hormonothérapie de deuxième génération qui a été comparée à l'homonothérapie deuxième génération seule. La question, c'est y a-t-il un intérêt à rajouter l'inhibiteur de PARP à une hormonothérapie de deuxième génération (inaudible coupure 2.37.30) disponible, etc., avec un choix thérapeutique dans les hormonothérapies de deuxième génération dans cette indication.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Ce n'était pas tout à fait ma question. Les patients avant d'atteindre cette association sont déjà traités par une hormonothérapie de deuxième génération, aujourd'hui de manière systématique en alternance avec la chimiothérapie. C'est ce que tu disais dans ton introduction.

M. PERON, membre de la CT.- C'est la phase hormonosensible. C'est la phase de sensibilité à la castration. Par exemple, le cancer peut être métastatique ou non métastatique, d'ailleurs, à cette phase de sensibilité à la castration, c'est-à-dire que les patients n'ont pas encore été résistants à la castration. C'est comme ça qu'on définit les deux phases.

Il y a effectivement maintenant trois hormonothérapies de seconde génération qui sont disponibles à cette phase, mais qui ne sont pas du tout systématiquement prescrits pour une raison triviale qui est que de façon historique, la prise en charge de ces patients, quand ils ne sont pas encore résistants à la castration est loin d'être systématiquement réalisée par des oncologues médicaux. Il n'y a pas les habitudes, ou une connaissance, ou une aisance à utiliser les hormonothérapies deuxième génération qui n'est pas forcément systématique chez les prescripteurs. Ces médicaments sont disponibles, mais pas systématiquement prescrits.

M. COCHAT, Président.- Il n'y a pas de recommandations vis-à-vis de ça.

M. PERON, membre de la CT.- S'il y a des recommandations, bien sûr. Elles disent de mettre les hormonothérapies de deuxième génération. La réalité, c'est que ce n'est pas systématiquement prescrit est loin de là.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Quelles sont les raisons de cette frilosité ?

M. PERON, membre de la CT.- Je ne me sens pas très confraternel, mais c'est parce que ce sont les urologues qui prescrivent et que les urologues ne connaissent pas forcément les recommandations.

M. COCHAT, Président.- C'est important.

M. PERON, membre de la CT.- J'essayais de le dire sans le dire.

M. COCHAT, Président.- Je suis désolé de te l'avoir fait dire. OK, ce n'est pas grave, c'est la pratique, c'est la vraie vie. Il faut en tenir compte.

Il n'y a pas d'autres questions ou commentaires ? Je propose que l'on vote pour cet accès précoce. Le bureau n'était pas favorable accès précoce.

M. PERON, membre de la CT.- Vote-t-on critère par critère, par contre.,

M. COCHAT, Président.- Non on vote d'abord globalement oui ou non, et on ne votera critère par critère que si c'est négatif.

M. BLONDON, membre de la CT.- A priori, ça va être négatif. Il vaut mieux mettre d'emblée tout de suite les quatre.

M. COCHAT, Président.- Non, il faut qu'on fasse comme on fait tout le temps. On ne peut pas partir du principe que cela va être négatif, ce n'est pas réglementaire.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Contre : 18

Abstention : 2

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 18 voix contre et 2 abstentions.

M. COCHAT, Président.- Il faut que l'on revote pour les critères qui sont affichés.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Critère 1 : 20 oui

Critère 2 : 18 non 2 abstentions

Critère 3 : 19 oui, 1 non

Critère 4 : 6 oui 14 non

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour le premier critère, j'ai 20 voix oui. Pour le deuxième critère, j'ai 18 voix contre et 2 abstentions. Pour le troisième critère, 19 voix oui, 1 voix non. Pour le quatrième critère, 6 voix oui et 14 voix non.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'est un refus sur les deux critères de traitement approprié et la mise en œuvre du traitement qui peut être différé.

M. COCHAT, Président.- Merci.