



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 novembre 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. TALZENNA - Examen — Pré-AMM — Première demande

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons aborder maintenant TALZENNA dans le cancer de la prostate. Le chef de projet va nous présenter le dossier. Nous avons une contribution d'association, CERHOM, et deux rapporteurs, Julien Peron d'une part et Sylvie Chevret d'autre part.

Mme GADEA BOUVET, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS.- 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 milligramme et 0,25 milligramme.

L'indication revendiquée par le laboratoire pour cette demande d'accès précoce est la suivante : en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée et les alternatives disponibles ne sont pas appropriées.

Il est à noter que le laboratoire a déposé une demande d'AMM centralisée en février dernier et a reçu un avis positif du CHMP dans l'indication en association avec l'enzalutamide pour le traitement des patients adultes atteints de CPRCm pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.

La commission de la transparence a évalué TALZENNA dans l'indication suivante : 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 pour le CPRCm, et avait conclu à l'existence d'un traitement approprié et à la possibilité de différer le traitement dans ce contexte. Le Collège de la HAS s'est approprié les conclusions de la CT et a décidé d'un refus de la demande d'autorisation d'accès précoce en mai dernier.

Le laboratoire sollicite de nouveau un accès précoce pour la même indication, avec une restriction aux patients pour lesquels les alternatives disponibles ne sont pas appropriées en justifiant la pertinence de cette nouvelle indication du fait de l'existence de certains profils de patients pour lesquels l'enzalutamide serait privilégié, tels que ceux ayant des antécédents cardiaques, les patients hypertendus non contrôlés, présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et des effets psychotiques non contrôlés.

Je vous ai remis là :

- les différents périmètres d'indication, avec en haut celui correspondant à la première demande d'AP, dans un périmètre plus large que celui évalué aujourd'hui ;
- l'avis CHMP positif, qui devrait correspondre à l'autorisation de mise sur le marché qui ne saurait tarder ;

- le périmètre d'indication concerné par l'évaluation de ce jour, qui est donc restreint aux patients pour lesquels les alternatives disponibles ne sont pas appropriées.

Selon les recommandations de l'AFU, la suppression androgénique reste le traitement de base du cancer de la prostate métastatique associée à une hormonothérapie de nouvelle génération, et l'ajout d'un traitement par docétaxel peut être discuté notamment pour les patients d'emblée métastatiques avec un diagnostic de haut volume ou de haut risque. Le positionnement des protocoles de chimiothérapie n'est pas clairement établi. Ils sont pour le moment recommandés chez les patients symptomatiques naïfs de docétaxel et les patients asymptomatiques présentant des signes de progression rapide de la maladie.

Nous l'avons déjà évoqué, 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 les patients présentant une maladie métastatique progressive, ont été identifiées. Elles concernent jusqu'à 30 % des patients atteints de CPRCm présentant des altérations des gènes de la réparation de l'ADN (HRR). Ces 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 le cadre de l'étude que je vais vous décrire juste après.

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 de niraparib et acétate d'abiratéron qui s'est vu octroyer une autorisation d'accès précoce pré-AMM en mars dernier et qui est en cours d'instruction au titre du droit commun, mais qui est réservée à une sous-partie de l'indication revendiquée aujourd'hui pour talazoparib, car l'association n'est indiquée que chez les patients porteurs de mutations BRCA1/2, et l'olaparib en association avec l'acétate d'abiratéron, qui s'est vu octroyer une autorisation d'accès précoce post-AMM en mars dernier, ainsi qu'un SMR important et une ASMR IV versus l'abiratéron seule dans une indication similaire à celle revendiquée, quand on ne prend pas en compte la restriction aux patients pour lesquels les alternatives ne sont pas appropriées.

La demande d'autorisation d'AP de TALZENNA repose sur les données d'une étude pivot de phase 3, l'étude TALAPRO-2, qui a été réalisée chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, métastatique, et dont l'objectif était de démontrer la supériorité du talazoparib associé à l'enzalutamide, l'hormonothérapie de nouvelle génération, par rapport à l'enzalutamide seul, en termes de survie sans progression radiologique et de survie globale.

Les données de l'étude TALAPRO-1 ont également été versées au dossier, mais elles ne seront pas décrites car elles concernent une population différente de celle concernée par le périmètre de l'indication revendiquée aujourd'hui. Le laboratoire a également fourni des études de comparaison indirecte pour lesquelles l'interprétation des résultats est limitée et doit être faite avec précautions du fait de nombreux biais, que je laisserai le Professeur Chevret décrire juste après.

Il faut noter que dans l'étude TALAPRO-2, deux cohortes successives ont été constituées. Il y a d'abord une cohorte « all comers », donc tout venant, puis une cohorte constituée de

patients sélectionnés sur la présence de mutation HRR. Il y a donc deux populations d'analyse, la population tout venant et la population HRR muté, et des analyses sur les différents critères de jugement principaux et secondaires ont été prévues dans ces deux populations d'analyse.

À la date du premier examen, seuls les résultats de la cohorte « all comers » étaient disponibles. Pour cet examen, les résultats dans la cohorte HRR muté ont été versés au dossier.

Parmi les résultats vus lors du premier examen de cette spécialité, dans le groupe tout venant, c'est-à-dire les patients non sélectionnés sur le statut mutationnel HRR, selon l'analyse avec un cut-off au 16 août 2022, l'association talazoparib + enzalutamide a démontré sa supériorité par rapport à l'enzalutamide seul en termes de survie sans progression radiologique dans le groupe traité par l'association évaluée et n'a pas démontré sa supériorité par rapport au placebo et à l'enzalutamide en termes de survie globale.

Vous avez ici les courbes sur le critère de jugement principal, à savoir la survie sans progression radiologique dans la population tout venant. Parmi les nouvelles données versées à ce dossier, dans le groupe HRR muté, c'est-à-dire sélectionné sur la présence d'altération des gènes HRR, et selon l'analyse au cut-off du 3 octobre 2022, l'association talazoparib + enzalutamide a démontré sa supériorité par rapport à l'enzalutamide seul en termes de survie sans progression radiologique, et n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'enzalutamide seul en termes de survie globale.

Vous avez là encore la courbe correspondant au critère de jugement principal dans la population HRR muté, à savoir la survie sans progression radiologique.

Les résultats concernant les principaux effets indésirables et les EI d'intérêt particulier étaient en cohérence avec le profil de tolérance connu pour le talazoparib.

Concernant quelques points de discussion, s'agissant du profil d'efficacité, les résultats sont significatifs sur la survie sans progression radiologique à la fois dans la population tout venant et dans le sous-groupe ayant une déficience des gènes HRR. Le profil de tolérance est globalement connu et conforme à ce qui est connu.

Il y a quelques limites :

- l'absence de démonstration sur la survie globale à la fois dans la population tout venant et la sous-population avec déficience des gènes HRR ;
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance issues de comparaisons directes ou indirectes de bonne qualité versus les alternatives disponibles ;
- la qualité de vie qui était analysée de manière exploratoire ;
- l'absence de données dans le périmètre de l'indication revendiquée, à savoir pour les patients pour lesquels les alternatives disponibles ne sont pas appropriées, et donc l'absence de données robustes confirmant l'intérêt de TALZENNA chez ces patients.

Comme je vous le disais plus tôt, plusieurs spécialités ont enrichi l'arsenal thérapeutique du traitement du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique récemment et parmi eux, l'association d'olaparib et d'acétate d'abiratéron + prednisone/prednisolone pour l'ensemble des patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, et le niraparib en association à l'acétate d'abiratéron + prednisone/prednisolone, mais cette fois-ci réservée aux patients avec mutation BRCA1/2, qui font partie des patients avec des altérations des gènes HRR.

Je fais un point de tolérance, puisque c'est sur cet aspect que le laboratoire justifie cette nouvelle demande. Si on s'en tient uniquement aux contre-indications absolues des différentes associations disponibles dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, vous pouvez voir que pour les différents inhibiteurs de PARP, les contre-indications absolues des différents RCP sont totalement superposables et se limitent à l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, et à la l'allaitement.

Concernant les hormonothérapies et les corticostéroïdes donnés en association à ces inhibiteurs de PARP, on peut noter que l'acétate d'abiratéron est contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques sévères et que la prednisone/prednisolone est contre-indiquée en cas d'état infectieux, à l'exclusion des indications spécifiées dans le RCP notamment.

Nous avons reçu une contribution d'association de patients, l'association CERHOM. Nous avons sollicité l'expertise clinique du Professeur Peron et l'expertise méthodologique du Professeur Chevret, que je remercie.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Nous avons déjà vu CERHOM à plusieurs reprises, donc je vais directement à la partie qui s'intéresse à la stratégie thérapeutique dans leur contribution. Ils commencent par citer l'abiratéron et l'enzalutamide, la chimiothérapie en cas d'échec, la radiothérapie symptomatique et le lutétium-PSMA. Ils reviennent sur l'autorisation de mise sur le marché de LYNPARZA en association avec l'abiratéron, où là aussi ils avaient contribué.

Ils soulignent que pour le lutétium-PSMA, peu de patients semblent éligibles, avec un problème d'accès et un manque de centres. S'agissant de l'inhibiteur de PARP, ils soulignent la difficulté de déceler une mutation du gène BRCA. Ils reviennent sur une autre limite plus tard. Ils disent que les patients ne sont pas au courant de la notion de PARP et de BRCA et que peu de patients se voient proposer une procédure de recherche de mutation de gène.

Ils avaient réagi en juillet 2023 avec deux autres associations sur les conséquences du refus d'accès précoce au TALZENNA en avril 2023. Après, ils font référence notamment à des publications et surtout à une communication à l'ASCO de 2023. Ils renvoient au site sur l'IGR, où le clinicien dit d'ailleurs, je vous le lis, « à la suite de TALAPRO-2, l'inhibiteur de PARP associé à une hormonothérapie de deuxième génération — ils parlent donc du TALZENNA — devrait désormais devenir un standard thérapeutique au moins pour les hommes atteints de cancer de la prostate métastatique devenu résistant à l'hormonothérapie et présentant des altérations du gène BRCA ».

La conclusion, c'est « une inégalité d'accès notamment chez les gens qui ne sont pas éligibles à LYNPARZA-abiratéron ». Ils sont donc pour qu'on propose cette alternative aux patients non éligibles à l'abiratéron.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Julien ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Si vous le voulez bien, je ne vais pas revenir sur les données de l'étude, la quantification du bénéfice, parce que nous l'avons déjà évaluée et que nous sommes dans une deuxième évaluation qui correspond en quelque sorte à une procédure d'appel. Surtout, nous avons déjà reconnu le caractère présumé innovant du médicament lors de notre précédente évaluation.

La difficulté était que nous avons considéré qu'il y avait un traitement approprié, et en conséquence que la mise en œuvre du traitement pouvait être différée du fait de l'AMM et de la disponibilité dans le cadre d'un accès précoce de l'association « concurrente » olaparib + abiratéron qui est présente dans la même indication globale.

Là, le dossier revient en disant « nous voulons une indication si l'association olaparib-abiratéron n'est pas possible », et tout l'argumentaire de la nouvelle soumission repose sur le fait qu'il existe une différence notable entre les deux associations possibles et que cette différence est en grande partie liée à l'hormonothérapie de deuxième génération associée. Il faut reconnaître qu'il est vrai que le profil de toxicité de l'abiratéron et celui de l'enzalutamide sont différents, et notamment puisque la prescription d'abiratéron doit être systématiquement associée à une petite dose continue de corticostéroïdes, ce qui entraîne une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire notamment, et éventuellement un risque de décompensation de problèmes psychiatriques sous-jacents.

Si on sort de la situation de l'association aux inhibiteurs de PARP, comme plusieurs hormonothérapies de deuxième génération sont disponibles, les prescripteurs évitent donc de façon pertinente probablement la prescription d'abiratéron chez les patients les plus à risque cardiovasculaire, notamment en cas de diabète comme c'est bien explicité dans l'argumentaire du laboratoire. Ils évitent la prescription d'abiratéron au profit des autres alternatives anti-androgéniques.

Si on résume la façon dont je perçois les choses, il y a des arguments pour et contre modifier notre précédent avis. Un des arguments pour, qui en fait est plus un argument de justice, est que je peux comprendre qu'il y ait une forme d'injustice perçue dans le traitement des deux associations, avec une prime au premier arrivé entre les deux, qui est l'association avec abiratéron, parce que leurs développements ont été concomitants. Il n'est pas possible, au vu des données d'efficacité présentées par les deux dossiers, de les différencier. C'est-à-dire que ce sont à peu près les mêmes qualités qui sont présentes dans les deux dossiers, les développements sont clairement concomitants, donc c'est vrai que si on avait été en droit commun, on aurait accepté la concomitance et on aurait probablement valorisé de la même façon les deux dossiers.

Néanmoins, nous ne sommes pas dans une évaluation de droit commun et dans ces cas-là, la question est de savoir si on peut considérer l'association olaparib-abiratéron comme un

traitement approprié. Je persiste à penser que si on suit notre doctrine, effectivement, c'est un traitement qui est disponible et donc qui est effectivement un traitement approprié.

La suite, en réaction, c'est de se dire « ok, il y a peut-être des patients qui ne sont pas éligibles à l'association olaparib-abiratéron » et dans ces cas-là, dans cette toute petite sous-population, on pourrait imaginer qu'il n'y ait de fait pas de traitement approprié.

Je considère qu'il est probable qu'il y ait en effet une population de patients à risque cardiovasculaire élevé chez qui, en pratique clinique courante, si les deux associations étaient disponibles, il serait préférable de prescrire l'enzalutamide à l'abiratéron. Néanmoins, de façon formelle et scientifique, il faut reconnaître que ces patients étaient en grande partie exclus de l'essai TALAPRO-2, puisque les maladies cardiovasculaires étaient un critère d'exclusion de l'étude, donc on n'a pas de preuve directe ou même indirecte, en réalité, que l'association enzalutamide + niraparib fasse mieux que l'association olaparib + abiratéron dans une population à haut risque cardiovasculaire, et d'ailleurs fasse mieux qu'un traitement sans inhibiteur de PARP dans une population à haut risque cardiovasculaire.

Les recommandations qui sont citées consistant à adapter le choix de la prescription d'hormonothérapie au profil de toxicité connu des différentes molécules existent, donc c'est vrai. Il me semble que ce sont des recommandations de bon sens qui sont en fait de niveau avis d'expert. Évidemment, je ne les critique pas, parce que le bon sens clinique est logique, mais il me semble difficile d'utiliser ces recommandations pour modifier l'intitulé d'une indication d'accès précoce.

Par ailleurs, je rappelle que nous sommes en situation de pré-AMM, probablement pas pour longtemps certes, mais en situation d'accès précoce pré-AMM, et je suis particulièrement réticent à aligner les deux évaluations dans un contexte administratif différent des deux dossiers, l'un étant avec AMM et l'autre étant en situation pré-AMM.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Julien. Sylvie Chevret ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On m'a demandé de regarder les documents qu'a fournis le laboratoire pour évaluer les effets de l'abiratéron et de l'enzalutamide, soit en termes d'efficacité, soit en termes de tolérance, je pense justement pour donner des informations sur les malades qui ne répondraient pas à ces molécules. Je ne suis pas sûre d'avoir bien saisi le cheminement du laboratoire pour nous donner toutes ces informations.

Vous allez voir qu'il y a trois méta-analyses et une analyse rétrospective de données de vie réelle, puisque c'est la mode. Je vais aller vite. La première est une analyse rétrospective sur une base médicoadministrative américaine, qui a visé à comparer l'efficacité de ces deux molécules sur la survie à partir d'un modèle de Cox ajusté sur des facteurs pronostiques. Les principales limites que j'y vois, c'est la source de données nord-américaine d'une part et médicoadministrative d'autre part, sans détailler du tout les données manquantes, le biais d'attrition, etc., — le fait que ce soit aux États-Unis et pas en Europe, ce sont les médecins qui diront si cela peut jouer -, et l'absence de causalité possible à partir d'un modèle multivarié, puisqu'« à niveau égal de » pour les variables d'ajustement ne signifie pas qu'elles ont été équilibrées entre les groupes.

Après, nous avons trois méta-analyses. Je crois que c'est une des premières fois que je vois à la commission de transparence des méta-analyses standards qui nous sont données, dont l'objectif est juste de faire une synthèse de résultats d'études qui visent à comparer deux traitements, et simplement qui trouvent des résultats différents, soit en essayant de faire une synthèse pour donner un effet net si jamais les résultats sont contradictoires, soit d'être plus puissant.

Là, on voit qu'il y a quatre essais randomisés qui sont sélectionnés, qui étaient tous en double aveugle. Cela représente quand même plus de 5 000 malades. Il y a deux essais sur l'abiratéron et deux sur l'enzalutamide. Vous voyez qu'ils donnent des résultats sur l'efficacité qui sont proches des deux molécules, en faisant bien sûr l'hypothèse que les populations sont échangeables, sans qu'on soit assuré de la qualité des études, même si là les grilles ont l'air à peu près correctes.

Il n'y a pas d'analyse qualitative sur les critères d'inclusion. Heureusement, la deuxième méta-analyse qui est présentée est sur les mêmes essais, si ce n'est que cette fois-ci, l'objectif était d'évaluer la tolérance notamment en termes d'effets indésirables cardiaques. C'est ce que j'ai présenté ici. Là encore c'est versus placebo, donc à chaque fois on a le surrisque d'événement cardiaque par l'abiratéron et par l'enzalutamide sans pouvoir les comparer entre eux, bien sûr, puisqu'il n'y a pas de comparaison indirecte.

Enfin, la dernière, c'est la même chose si ce n'est qu'on avait là des éléments qui nous permettaient de voir l'hétérogénéité des groupes.

Enfin, la dernière a ajouté trois essais, ce qui fait qu'en plus des quatre précédents, elle travaille sur sept essais randomisés. Elle a mélangé des essais avec des malades résistants à la castration ou hormonosensibles. Surtout, ce qui m'apparaît problématique pour évaluer la prévalence d'événements indésirables notamment cardiovasculaires, c'est l'exposition antérieure à une chimiothérapie de type docétaxel qui me semble être cardiotoxique.

Là, ils ont donné des résultats par essai et globalement en fonction de la sévérité de l'événement indésirable.

La limite principale, outre le biais de publication qui n'est pas évalué, la qualité des études qui m'a l'air correcte puisque ce sont des essais randomisés a priori en double aveugle, c'est surtout l'analyse qualitative des populations incluses, puisque toutes ces méta-analyses standards supposent une homogénéité des populations, des comparateurs, et dans celles-ci les comparateurs sont différents puisque les sept essais n'ont pas tous utilisé un comparateur de type placebo. Certains avaient un comparateur actif. Enfin, les populations étaient hétérogènes puisque certains étaient résistants à la castration, d'autres ne l'étaient pas, et certains étaient antérieurement exposés à une chimiothérapie toxique alors que les autres ne l'étaient pas.

Globalement, on trouve quand même une augmentation du risque de toxicité.

Ce que je voulais dire aussi, c'est que ce sont des événements très rares qui sont étudiés à chaque fois. Les incidences que je vous ai montrées sont très faibles. Je voulais souligner qu'il est dommage d'avoir uniquement des effets relatifs comme mesures d'effet d'un traitement.

Dans ces cas-là, vous aimez bien avoir des NNT, et moi j'aime bien avoir aussi les réductions en différence de risque absolu plutôt que relatif, parce que dire qu'on augmente un risque de 100 %, si le risque initial est de 1 pour 1 000 ou de 30 %, ce n'est pas la même chose.

Enfin, sur les tailles d'effet, on trouve des significativités statistiques, mais ce n'est pas à vous que je vais répéter qu'une pertinence clinique est bien plus importante qu'une signification statistique, surtout quand on a jusqu'à 3 000 inclus dans ces études.

J'ai essayé de faire le plus vite possible, parce que cela me semblait quand même apporter des informations très marginales par rapport au sujet.

Merci, Sylvie. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Je pense que Julien a très bien résumé la conclusion du dossier, mais est-ce qu'il y a des commentaires ou des questions ?
Albert Trinh Duc ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Sylvie, on a vu que plus la méta-analyse était ancienne, plus elle avait d'essais inclus. La dernière était de 2018 et il y avait sept essais. J'imagine que la population, globalement, est sur la même pathologie. Tu parlais de biais de publication. Il y a des éléments qui montrent qu'ils ont véritablement choisi, que les biais de publication sont réels. Cela pourrait-il être retenu ? Dans celle de 2021, il n'y avait que quatre essais. Dans celle de 2018, il y en avait sept, avec les mêmes molécules. Ils ne regardaient peut-être pas tout à fait la même chose, mais quand même, j'imagine qu'ils devaient regarder un peu l'efficacité et pas seulement les effets secondaires.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je pense que c'est lié au comparateur parce que les sept incluent des études dont les comparateurs sont des traitements actifs alors que les quatre études sont toutes contre placebo. C'est ainsi que je l'ai compris. Je pense que c'est pour cela qu'ils ont écarté les trois autres études. Maintenant, il n'y a aucun élément qui me permette de m'assurer qu'il n'y en a pas d'autres que ces quatre-là.

Ce qui m'a gênée, c'est le fait que le deuxième facteur d'hétérogénéité que je vois et qui est important dans le fait d'avoir écarté les trois études supplémentaires qui étaient incluses en 2018, c'est le fait que certains malades étaient hormonosensibles. Je pense que ce n'est pas la même population non plus.

Je parlais plus du biais de publication d'une manière générale parce qu'ils ont sélectionné beaucoup d'essais, et à la fin on se retrouve avec quatre études. Cela me laisse penser que souvent, les recherches par mot-clé dans PubMed ou dans tous ces registres ne sont pas très efficaces, pour utiliser un terme un peu à la mode. Je me demande si c'est lié aux algorithmes d'intelligence artificielle qui peuvent s'améliorer, mais je suis toujours étonnée de la déperdition entre ce qu'on trouve initialement en appliquant des mots-clés et ce qui est analysé in fine.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'ai une question pour Julien. Finalement, le problème, au fond, est de savoir si la population restreinte pour laquelle la firme demande l'accès

précoce existe vraiment en pratique clinique. Je voudrais que Julien me reprécise ce que j'ai compris. Ce que j'ai cru comprendre, c'est que cette population est restreinte mais existe réellement.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Si les deux accès sont autorisés, cette population existera, dans le sens où il y aura certains patients chez qui il y aura une préférence à prescrire un traitement d'hormonothérapie de type enzalutamide, notamment tous les patients à haut risque cardiovasculaire. Ça, c'est vrai.

Après, est-ce que réellement la balance bénéfice/risque de l'association enzalutamide-talazoparib est meilleure que la balance bénéfice/risque de l'association olaparib-abiratéron dans cette sous-population de gens qui ont été non indiqués à l'abiratéron, ou en tout cas pour qui on a préféré ne pas utiliser l'abiratéron ? Est-ce que le bénéfice/risque de la nouvelle association est meilleur que celui de l'ancienne ? Ce n'est pas prouvé. C'est plausible, mais ce n'est pas prouvé.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Alors que nous recommandes-tu ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Je recommanderais de ne pas bouger.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ok, c'est clair. Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est ce que nous avons compris de ta conclusion, Julien. C'est aussi ce que nous avons compris au Bureau, puisque nous avons l'intention de ne pas bouger.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Est-ce que je peux poser une petite question de procédure ? A-t-on le droit de soumettre autant de fois qu'on veut un AP1 ? C'est atypique. C'est la première fois que je voyais cette situation d'un AP1 qui revenait, en gros, avec les mêmes données, puisque les données qui ont été ajoutées sont des données historiques. En gros, c'est comme un appel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, mais en même temps c'est une nouvelle indication, puisqu'ils ont restreint et qu'ils ont en même temps demandé une AMM pour cette indication restreinte, avec pour le moment le CHMP qui a répondu favorablement.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Ok.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Alexandre ou le chef de projet ont peut-être des éléments à ajouter.

Un chef de projet, pour la HAS.- Juste pour préciser, la demande qui a été faite au niveau de l'Europe, avec donc l'avis du CHMP positif, n'est pas dans le périmètre de l'indication aujourd'hui évaluée, mais dans le premier périmètre évalué, à savoir l'ensemble des patients avec un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique et non éligibles à la chimiothérapie, mais le périmètre de l'AMM européenne concernera un périmètre d'indication superposable à celui d'olaparib + acétate d'abiratéron et prednisone, et il sera plus large que celui de la demande d'AP actuellement évaluée.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ok. Pouvons-nous voter sur le maintien ou non-maintien, Alexandre, ou faut-il reprendre les quatre questions ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Nous pouvons peut-être reprendre les quatre questions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous ne sommes pas tout à fait dans le même périmètre.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Nous étions 20 votants pour ce vote. Pour le premier critère, il y avait 20 voix favorables. Pour le second critère, il y avait 20 voix défavorables. Pour le troisième critère, il y avait 12 voix favorables et 8 voix défavorables. Pour le dernier critère, il y avait 20 voix défavorables. C'est donc un refus d'accès précoce sur les critères numéro 2 et 4.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci.