

**Commission évaluation initiale du
rapport entre les bénéfices et les
risques des produits de santé N° 10**

Compte-rendu de la séance du 6 juillet 2017

PARTICIPANTS

Membres de la Commission :

Nicolas ALBIN
Marie-Alix ALIX
Serge ANE
Marc BARDOU
Driss BERDAI
Michel BIOUS
Raphaël FAVORY
Jacques JOURDAN
Nathalie TELLIER
Albert TRINH-DUC

Membres de la Commission excusés :

Isma AZIBI
Hélène POLLARD

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Elodie CHAPEL, directrice de l'évaluation

Secrétariat de la Commission :

Marie-Lise MIGUERES
Magali RODDE
Corinne CHARDAVOINE
Patricia ESTRELLA

Participants de l'ANSM :

Matthew BURBANK, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Sophie DUMAS, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Céline DRUET, direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie (CARDIO), directrice adjointe

Vincent GAZIN, Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation, néphrologie, des produits de thérapie cellulaire, tissus et produits sanguins labiles

Annie LORENCE, Direction de l'évaluation

Françoise MANCEL, Direction de l'évaluation

Muriel UZZAN, Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie, endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Prestataires :

Adeline JOUAN, rédactrice société Codexa

Nicolas BOHIN, Films de l'Arche

Audrey MOTTIER, Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION DU 1^{ER} JUIN 2017	4
2	DOSSIERS THEMATIQUES.....	4
2.1	Demande d'extension d'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) Botox (pour avis)	4
2.2	Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) Niraparib (pour avis)	9

Le quorum est atteint avec 9 membres présents.

Le Président ouvre la séance à 13 heures 35.

1 Approbation du compte-rendu de la commission du 1^{er} juin 2017

Le compte-rendu de la réunion de la commission initiale du 1^{er} juin 2017 est approuvé par 7 voix pour et 2 abstentions.

Pour : Serge ANE, Driss BERDAI, Michel BIOUR, Driss BERDAI, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Albert TRINH-DUC

Abstention : Nicolas ALBIN et Marc BARDOU

Annnonce des conflits d'intérêts (pour information)

Aucun conflit d'intérêts n'est identifié sur les dossiers présentés ce jour.

2 Dossiers thématiques

2.1 Demande d'extension d'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) Botox (pour avis)

Un évaluateur de l'ANSM rappelle qu'il s'agit d'une demande d'extension d'indication du Botox dans l'hyperactivité détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) et utilisant l'autosondage comme mode mictionnel a été acceptée par l'Agence dans le cadre d'une procédure nationale en 2011. Cette demande portait initialement sur l'hyperactivité détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire chez l'ensemble des patients SEP, mais l'Agence avait décidé de restreindre son indication aux patients utilisant l'autosondage comme mode mictionnel. Le Botox présente en effet des effets indésirables dose-dépendants, notamment de type rétention urinaire. Aucune étude de dose du produit n'avait en outre été réalisée pour les patients SEP.

La première extension d'indication ayant été autorisée avec une dose de Botox 200U. A la demande de l'ANSM, une étude de phase IV a par ailleurs été réalisée par le laboratoire sur l'efficacité et la sécurité du Botox 100U *versus* placebo chez les patients SEP conservant des mictions spontanées.

L'indication ainsi revendiquée par le laboratoire est large et déjà autorisée dans d'autres pays européens. Elle porte sur le « *traitement de l'hyperactivité neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP)* ».

La posologie recommandée par le laboratoire serait de 200 unités de Botox réparties en 30 injections d'un volume de 1 mL dans le détrusor. Une dose de 100 unités de Botox répartie en 30 injections d'un volume de 1 mL a également été utilisée dans une étude de phase IV conduite chez des patients SEP dont le mode mictionnel est spontané.

L'Agence propose plutôt de distinguer clairement les deux posologies, à savoir :

- 200 unités de Botox réparties en 30 injections d'un volume de 1 mL dans le détrusor chez les patients blessés médullaires et les patients SEP ayant recours à l'autosondage comme mode mictionnel ;
- 100 unités de Botox répartie en 30 injections d'un volume de 1 mL, uniquement chez les patients SEP n'ayant pas recours à l'autosondage comme mode mictionnel.

Le laboratoire a demandé l'extension d'indication pour le Botox 50U, 100U, et 200U. Il est en effet possible d'obtenir les doses requises à partir de ces trois conditionnements.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les patients SEP sont fréquemment atteints d'une hyperactivité détrusorienne, qui conduit à une incontinence urinaire. Jusqu'à environ 90 % des patients SEP souffriraient ainsi d'un trouble urinaire au cours de leur pathologie : 62 % d'une hyperactivité détrusorienne, 25 % d'une dyssynergie vésico-sphinctérienne, et 20 % d'une hypocontractilité vésicale¹. L'hyperactivité détrusorienne d'origine neurologique est responsable de fuites urinaires liées aux contractions non inhibées du détrusor ainsi que de mictions urgentes, et d'une rétention chronique d'urine due à un défaut de relaxation du sphincter urétral externe. Le risque réside donc dans une atteinte du haut appareil urinaire suite aux épisodes de rétention urinaire. Il s'agit d'un risque de morbidité/mortalité, avec des hospitalisations fréquentes des patients.

¹ Littwiller et al. Multiple sclerosis and the urologist. The Journal of Urology. Mars 1999

L'objectif du traitement de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique consiste à :

- restaurer une phase de remplissage vésical à basse pression par le traitement anticholinergique ;
- remplacer les mictions naturelles par des sondages intermittents afin de préserver le haut appareil urinaire.

En cas d'échec des traitements anticholinergiques, le Botox permet de traiter l'hyperactivité détrusorienne. Cette technique est réservée aux urologues et aux médecins spécialisés en médecine et réadaptation. Le principal effet indésirable du Botox réside dans la rétention urinaire, qui est liée à la paralysie du détrusor et présente un caractère dose-dépendant. Le patient et son entourage doivent donc être formés au sondage intermittent.

Les recommandations européennes préconisent, en première intention, des thérapies comportementales, avec une rééducation vésicale et du muscle pelvien, ainsi que des mesures hygiéno-diététiques.

Les traitements médicamenteux interviennent en deuxième ligne :

- traitements antimuscariniques ou associations de traitements antimuscariniques ;
- alpha bloquants ;
- inhibiteurs de la PDE5 ;
- traitement intravésical anticholinergique ;
- toxine botulinique.

La chirurgie du détrusor et de l'urètre constitue la solution de dernière ligne.

L'étude de phase IV est une étude multicentrique randomisée contre placebo et menée en double aveugle. Elle a vocation à évaluer l'efficacité et la sécurité de 100U de Botox versus placebo chez des patients atteints d'une hyperactivité détrusorienne neurologique liée à leur SEP conduisant à une incontinence urinaire, n'utilisant pas l'autosondage et non contrôlés par des anticholinergiques.

L'étude inclut 185 patients randomisés dans 60 à 70 sites. 144 patients ont reçu 30 injections de 1 mL, contenant soit la dose de 100U de Botox pour 66 patients et soit le placebo pour 78 patients. Une étude exploratoire a également été menée chez 41 patients, 21 qui ont reçu la dose de 100 U de BOTOX répartie en 20 injections de 0,5 mL, et 19 un placebo.

L'âge moyen des patients s'élevait à 51,6 ans, et la durée de l'étude était de 12 semaines. Passé ce délai, le patient pouvait bénéficier d'un deuxième traitement en cas d'efficacité insuffisante.

Le critère primaire d'évaluation résidait dans la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire quotidienne, évaluée à partir du calendrier mictionnel sur trois jours. Les critères secondaires concernaient la capacité cystométrique maximale, la pression maximale du détrusor au cours de la première contraction involontaire, et la qualité de vie du patient, évaluée grâce à un questionnaire.

D'autres critères ont été évalués, comme la proportion de patients affichant une réduction des épisodes d'incontinence urinaire, la présence ou l'absence de contraction involontaire du détrusor, les paramètres du catalogue mictionnel, la durée de l'effet du traitement, et le pourcentage de patients nécessitant un deuxième traitement.

Les données d'efficacité ont permis d'observer une réduction significative à six semaines concernant le critère primaire, avec une réduction du nombre d'épisodes d'incontinence de 3,3 par jour, versus 1,1 avec le placebo. Il s'agit là d'une différence significative ($p < 0,001$). Ce résultat est maintenu à la semaine 12, le Botox 100U permettant une réduction de 2,79 épisodes par jour, versus 1,08 pour le placebo.

L'évaluateur de l'ANSM précise que les patients appartenant au groupe Botox présentaient, avant le traitement entre 1 et 16,7 épisodes d'incontinence urinaire par jour, avec une moyenne de 4,18 et une médiane de 3,33. Les patients du groupe placebo avaient entre 1 et 12,3 épisodes par jour, avec une moyenne de 4,32 et une médiane de 3,67. A la semaine 6, les patients du groupe Botox ne présentaient plus qu'entre 0 et 6,3 épisodes par jour, soit une moyenne de 0,84 et une médiane de 0. Dans le groupe placebo, le nombre d'épisodes quotidiens s'échelonnait entre 0 et 13, avec une moyenne de 3,22 et une médiane de 2,33. A la semaine 12, les patients du groupe Botox présentaient un nombre d'épisodes quotidiens compris entre 0 et 16,3 avec une moyenne de 1,47 et une médiane de 0,33, tandis que les patients du groupe placebo présentaient entre 0 et 10,7 épisodes quotidiens, soit une moyenne de 3,29, et une médiane de 2,67.

S'agissant des critères secondaires, l'évaluateur de l'ANSM signale, en semaine 6, une amélioration significative des paramètres urodynamiques et de la qualité de vie. Cette amélioration se maintient en semaine 12 et vaut également pour les autres paramètres.

Les résultats de l'étude de phase IV réalisée avec le Botox 100U apparaissent donc comme significatifs en termes d'efficacité. Ils ne peuvent en revanche pas être comparés aux études pivotales réalisées pour le Botox 200U, car ils reposent sur un calendrier mictionnel de trois jours, alors que les études pivotales reposaient sur un calendrier mictionnel de sept jours.

Les données de sécurité et d'emploi reposent sur les 144 patients de l'étude principale. Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- les infections urinaires, qui concernent 25,8 % des patients pour le Botox 100U versus 6,4 % pour le placebo ;
- le volume d'urine résiduelle, qui concerne 16,7 % des patients pour le Botox 100U versus 1,3 % pour le placebo ;
- la rétention urinaire, qui concerne 15,2 % des patients pour le Botox 100U versus 1,3 % pour le placebo ;
- la bactériurie qui concerne 9,1 % des patients pour le Botox 100U versus 5,1 % pour le placebo.

L'initiation à l'autosondage après une rétention urinaire a concerné 10 patients du groupe Botox, soit 15,2 % de l'effectif, pour une durée médiane de l'autosondage de 64 jours. Dans le groupe placebo, deux patients ont été concernés, soit 2,6 % de l'effectif, pour une durée médiane de deux jours.

L'évaluateur de l'ANSM présente ensuite un tableau comparatif entre l'étude de phase IV et les études pivotales pour le critère primaire. Elle souligne cependant qu'elle ne disposait, pour les études pivotales, que de la réduction moyenne du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire hebdomadaires. Il ressort de cette comparaison que les diminutions s'avèrent significatives avec le Botox 100U comme avec le Botox 200U, même si le Botox 200U semble présenter une efficacité légèrement supérieure.

Pour ce qui est des critères secondaires, la comparaison entre les deux doses fait apparaître :

- concernant la capacité cystométrique maximale, une amélioration en semaine 6 légèrement moins marquée pour le groupe Botox 100U que pour le groupe Botox 200U ;
- concernant la pression maximale du détrusor au cours de la première contraction involontaire, des résultats similaires entre le Botox 100U et le Botox 200U ;
- concernant la qualité de vie, des évolutions similaires permises par le Botox 100U et le Botox 200U, même si elle ne disposait pas, pour le Botox 200U, du score de départ.

Les données de sécurité du cycle 1 mettent en évidence les effets indésirables suivants :

- les infections urinaires concernent, pour le Botox 200U, 53,5 % des patients, *versus* placebo 29,2 % ; et, pour le Botox 100U, 39,4 % des patients *versus* placebo 11,5 % ;
- les rétentions urinaires pour le Botox 200U, 29,5 % des patients, *versus* placebo 4,6 % ; et, pour le Botox 100U, 16,7 % des patients *versus* placebo 3,8 % ;
- s'agissant de la fatigue, de la faiblesse musculaire et de l'hématurie, il n'y avait pas de comparatif avec les études pivotales.

Les patients présentant initialement des mictions spontanées et ayant dû avoir recours à l'autosondage dans le cadre de l'étude ont représenté 15,2 % de la population du groupe Botox 100U, et 31,4 % de la population ayant reçu du Botox 200U dans le cadre des études pivotales. En prenant en compte l'ensemble des causes de l'autosondage, dont la rétention urinaire, cette dernière proportion pouvait atteindre 40 %.

En ce qui concerne le bénéfice risque de Botox 100 U chez les patients SEP conservant des mictions spontanées, les critères d'efficacité du Botox 100U font apparaître des résultats significatifs par rapport au placebo, même s'ils restent difficilement comparables avec les résultats d'efficacité du Botox 200U. En termes de sécurité, l'utilisation du Botox 100U paraît réduire les risques d'infections urinaires, de rétentions urinaires, et de recours à l'autosondage par rapport à l'utilisation du Botox 200U. Le rapport bénéfice/risque serait donc considéré comme positif en faveur du Botox 100U chez les patients atteints de SEP et d'une hyperactivité détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire et n'ayant pas recours à l'autosondage.

Les membres de la Commission sont donc appelés à se prononcer sur l'extension d'indication de Botox 50U, 100U et 200U, poudre pour solution injectable, dans l'indication « *hyperactivité détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire chez les patients atteints de sclérose en plaques et n'utilisant pas l'autosondage comme mode mictionnel* ».

Marc BARDOU sollicite le ressenti des membres de la Commission sur ce dossier.

Nathalie TELLIER indique avoir tenté de se rapprocher des associations de patients. Une association représentant les malades atteints de SEP lui a fait savoir qu'elle ne disposait pas de données relatives à l'utilisation du Botox dans cette indication. Une étude a été menée par l'APF en juin 2005 sur les effets de la toxine botulique chez les patients atteints de SEP. Elle concluait à l'efficacité d'un traitement à base de Botox dans le traitement de la spasticité des patients atteints de SEP, mais portait uniquement sur la spasticité focale, et non sur l'incontinence urinaire.

A titre personnel, Nathalie TELLIER estime que le traitement présente des effets secondaires extrêmement importants, notamment en termes d'infections urinaires, dont la proportion atteint 53,5 % des patients traités au Botox 200U. Elle n'est donc pas certaine que le rapport bénéfice/risque s'avère réellement positif.

Céline DRUET précise que le taux d'infections urinaires s'élève à 39,4 % pour le Botox 100U, et qu'elle descend à 29 % en prenant en compte la période de douze semaines, et non le cycle 1.

Michel BIOUR remarque qu'il n'existe aucune précision sur le nombre d'infections urinaires contractées par chaque patient.

Driss BERDAI ajoute que l'étude ne présente aucune donnée qualitative sur la gravité de ces infections urinaires ou les éventuelles complications qu'elles auraient pu provoquer.

Marc BARDOU ajoute qu'il s'agit également de savoir si les patientes ont été traitées par antibiothérapie.

Jacques JOURDAN aurait jugé important de préciser la durée pendant laquelle les patients inclus dans l'étude se sont vu administrer du Botox.

L'évaluateur de l'ANSM explique que la dose de 100U a été administrée en 30 injections, en une seule prise.

Raphaël FAVORY souligne que le placebo a été, dans le cadre de l'étude, injecté sous cystoscopie, ce qui augmente, en soi, le risque d'infection. Ce contrôle ne paraît pas adapté pour comparer la prévalence des infections.

Serge ANE remarque que l'étude porte sur des patients n'ayant pas recours à l'autosondage qui constitue pourtant la première prise en charge.

L'évaluateur de l'ANSM répond qu'il s'agit d'une méthode de prise en charge parmi d'autres. Le traitement par Botox vise justement à limiter le recours à l'autosondage.

Michel BIOUR souhaite savoir pourquoi la Commission est appelée à se prononcer sur l'extension de l'indication au Botox 50U, alors qu'il n'y a pas de données sur ce dosage.

L'évaluateur de l'ANSM explique que le Botox 100U peut être reconstitué à partir de deux flacons de Botox 50U, comme c'est inscrit dans le RCP. La posologie proposée par l'ANSM précise clairement que les doses injectées peuvent s'élever à 100U ou à 200U, en fonction du type de patient considéré.

Marc BARDOU signale que les différentes études prises en compte ne portent absolument pas sur les mêmes populations, l'étude de Ginsberg n'incluant notamment que des patients pratiquant l'autosondage ou ayant annoncé leur intention de le faire, ce qui n'est pas le cas de la population concernée par l'étude de phase IV. Or, les profils d'effets indésirables ressortant des différentes études font apparaître un risque infectieux élevé indépendamment de la population concernée, ce qui tendrait à suggérer que le risque infectieux n'est pas tellement lié à l'autosondage, mais au Botox.

L'évaluateur de l'ANSM souligne que, pour cette raison, il est proposé de distinguer la posologie recommandée, qui ne serait que de 100U pour les patients n'ayant pas recours à l'autosondage, et de 200U chez les autres patients.

Marc BARDOU demande alors pourquoi l'indication mentionne les doses de Botox 50U, 100U et 200U pour les personnes n'utilisant pas l'autosondage.

Céline DRUET répond que ces trois doses concernent uniquement le conditionnement du produit, et non sa posologie, qui sera bien limitée à 100U pour les personnes n'utilisant pas l'autosondage. Céline DRUET précise que la demande d'extension d'indication du laboratoire portait sur tous les patients n'utilisant pas l'autosondage. L'Agence a décidé que, pour ces patients, la posologie serait réduite à 100U.

Marc BARDOU constate que les comparaisons entre les différentes études sont rendues difficiles par le fait que deux paramètres, à savoir la dose administrée et la population concernée, ont varié d'une étude à l'autre. Il est en effet probable que la dose de 100U s'avère suffisante, que les patients aient recours à l'autosondage ou non.

L'évaluateur de l'ANSM confirme qu'une étude supplémentaire serait nécessaire pour prouver que la dose de 100U convient également aux patients pratiquant l'autosondage.

Marc BARDOU relève que le traitement semble présenter un bénéfice en termes de résidus mictionnels et de qualité de vie, même s'il entraîne un risque infectieux important. Il lui aurait semblé pertinent de connaître le ressenti des patients sur ce sujet.

Céline DRUET rappelle que ce traitement constitue une alternative supplémentaire pour les praticiens, qui pourront décider de son utilisation en fonction des patients concernés, en les informant des risques.

Michel BLOUR note que contrairement à ce qui est inscrit dans la présentation, on ne peut effectuer 30 injections de 6,7U avec le conditionnement de 100U. Par ailleurs, il demande si les patients concernés souffraient de SEP rémittentes, pour lesquelles ils sont soignés sur des périodes courtes, ou de SEP progressives. Enfin, il souhaite connaître le nombre de cycles de traitement suivis par ces patients.

L'évaluateur de l'ANSM n'a pas la distinction sur le type de SEP dans les données fournies. En ce qui concerne le nombre de cycles, elle indique que certains patients ont bénéficié d'un deuxième cycle d'injection après trois mois, dans le cadre d'une étude ouverte, qui a d'ailleurs présenté des résultats relativement similaires à ceux de l'étude de phase IV. Les patients avaient la possibilité de demander à recevoir un deuxième cycle en cas de manque d'efficacité du premier.

Marc BARDOU suggère d'effectuer, pour l'ensemble des patients, une titration avec l'administration d'une dose de 100U puis de 200U en cas d'échec.

L'évaluateur de l'ANSM indique que ce schéma pourrait en effet être proposé au laboratoire.

Jacques JOURDAN précise que les effets de la toxine botulinique varient d'une personne à une autre. Une gradation de l'effet du médicament en fonction de la dose existe donc, mais elle reste imprévisible, en raison de ces variations interindividuelles importantes. Les doses administrées devraient donc être testées progressivement, d'autant plus que la clairance de la toxine botulinique est faible.

Marc BARDOU ajoute que l'étude de Ginsberg fait apparaître des courbes d'efficacité strictement superposables aux posologies de 200U et 300U. Les effets indésirables apparaissent plus prononcés avec le Botox 200U qu'avec le Botox 100U, et le risque infectieux semble en grande partie lié à l'action pharmacologique du Botox lui-même. Pour ces raisons, l'hypothèse d'une titration donnant, dans un premier temps, la priorité à la dose de 100 U paraîtrait pertinente.

L'évaluateur de l'ANSM que ce schéma a été proposé dans la prise en charge de l'hyperactivité vésicale idiopathique, avec l'augmentation progressive de la dose à partir de 50U. En revanche, aucune étude de dose n'a été effectuée chez les patients atteints de SEP. Chez les patients médullaires, la dose de 200U montrait une efficacité alors que les doses inférieures ne fonctionnaient pas.

Raphaël FAVORY propose cependant de n'appliquer cette titration que pour les initiations de traitement chez les nouveaux patients, et non pour les patients se trouvant déjà sous Botox 200U.

Marie-Alix ALIX rejoint la séance.

Albert TRINH-DUC relève qu'au vu du dossier présenté, le traitement permet de calmer l'hyperactivité du détrusor et de diminuer les incontinences urinaires, mais pas de supprimer le recours à l'autosondage, ce dernier intervenant nécessairement lorsque les patients commencent à souffrir de rétention.

Il s'interroge sur la pertinence clinique des résultats de l'étude, qui concerne des patients en phase précoce de SEP, ne souffrant pas encore de rétention d'urine et qui garde une miction spontanée. Le traitement proposé augmente le risque de rétention urinaire, et présente un risque infectieux évident. Un patient suivant le traitement contracterait ainsi, systématiquement, une infection urinaire par an, et devrait donc suivre une antibiothérapie, alors même qu'il est recommandé aux praticiens de se montrer particulièrement prudents sur ce type de traitement du fait des problèmes de résistance générés. Albert TRINH-DUC n'est donc pas certain que ce traitement, au vu des risques qu'il présente, soit réellement indiqué pour des patients atteints d'une SEP débutante.

S'agissant de la posologie pour les patients qui pratiquent l'autosondage, Albert TRINH-DUC cite un article paru dans le *British Journal of Urology* et portant sur 56 études randomisées consacrées aux patients souffrant d'incontinence urinaire d'origine idiopathique liée à l'hyperactivité du détrusor. Ces études suggèrent que la posologie de 100U s'avère suffisante. Au vu de ces éléments, une titration voire une baisse de la dose de 200U actuellement administrée paraîtrait pertinente.

Céline DRUET rappelle que le traitement ne serait pas prescrit en première intention. Il ne concernerait donc pas, à proprement parler, des patients débutant leur maladie.

Albert TRINH-DUC faisait référence aux patients ayant conservé la capacité à avoir des mictions spontanées. Il relève par ailleurs que les critères de qualité de vie figurant dans le questionnaire gravitent largement autour des résultats attendus de l'étude, et non du ressenti général des patients. De la même façon, le médicament étant injecté en une seule prise, aucune donnée n'est disponible sur les patients qui auraient souhaité se retirer de l'étude en raison des effets du médicament. Il estime donc que le dossier ne contient pas

suffisamment de données relatives à l'intérêt des patients. Il s'oppose en outre à l'idée selon laquelle il serait possible de décider de l'administration du traitement en fonction de chaque patient. Le rapport bénéfice/risque positif, s'il est prouvé, devrait s'appliquer à tous les patients potentiellement concernés.

Nicolas ALBIN remarque que l'étude présentée ne correspond pas à une étude de phase IV, mais plutôt à une étude de phase III comparative.

Il ajoute que les SEP donnent généralement lieu à la prescription de médicaments immunosuppresseurs, ce qui, au vu du risque infectieux lié au traitement envisagé, pourrait constituer un point de vigilance.

Driss BERDAI souligne que l'échelle de qualité de vie prend en compte des aspects dépassant le seul fonctionnement de l'appareil urinaire, comme la possibilité de s'absenter de chez soi, de mener des activités au quotidien, etc.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que sur les 22 items du questionnaire, huit évaluent l'impact physiologique de l'incontinence urinaire, neuf évaluaient l'impact psychologique, et cinq l'impact social.

Elle rappelle que la Commission est appelée à se prononcer sur l'extension d'indication de Botox 50U, 100U et 200U dans l'indication « *hyperactivité détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire chez les patients atteints de sclérose en plaques et n'utilisant pas l'autosondage comme mode mictionnel* », la recommandation de posologie portant uniquement sur la dose de 100U, administrée en une séance de 30 injections, tous les trois mois.

Céline DRUET et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance à 14 heures 40.

Marc BARDOU souhaiterait disposer d'informations supplémentaires, notamment en sollicitant l'avis des associations de patients, pour mieux visualiser le rapport bénéfice/risque du traitement, compte tenu de son efficacité, mais également de son profil de sécurité.

Nathalie TELLIER observe que l'association de patients qu'elle a contactée s'est déclarée disposée à réaliser une enquête auprès des patients concernés.

Albert TRINH-DUC rappelle qu'il s'agit d'une extension d'indication de l'AMM. Il jugerait pertinent de demander au laboratoire des informations supplémentaires sur les infections urinaires et les bactériuries, leur répartition entre patients, le moment de leur survenance dans le cycle de trois mois, etc.

Raphaël FAVORY demande s'il serait possible de demander au laboratoire de fournir des données complémentaires en vue de la réduction de la posologie pratiquée dans le cadre de l'AMM existante, ou en vue de la mise en place d'une titration.

La Commission, après en avoir délibéré, s'est exprimée par 1 voix pour, 7 voix contre et 2 abstentions sur l'extension d'indication de BOTOX 50U, 100U et 200U, poudre pour solution injectable I.V. (toxine botulique de type A) dans l'indication « hyperactivité détrusorienne conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez les patients atteints de sclérose en plaques et n'utilisant pas l'autosondage comme mode mictionnel », à la posologie de 100 U en une séance et répartie en 30 points d'injection.

La commission souhaite surseoir à statuer dans l'attente des éléments complémentaires suivants :

- *Données sur la préservation du haut appareil urinaire, au regard des risques de survenue d'infections urinaires.*
- *Concernant les infections urinaires, le nombre d'épisodes survenus chez chaque patient.*
- *Avis des associations de patients sur l'amélioration de la qualité de vie des patients apportée par ce traitement.*
- *Données sur le nombre de patients inclus dans les essais cliniques qui ont souhaité poursuivre le traitement à la fin de l'essai.*

Pour : Driss BERDAI

Contre : Serge ANE, Marc BARDOU, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Nathalie TELLIER, Albert TRINH-DUC

Abstentions : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX

2.2 Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte Niraparib (pour avis)

Un évaluateur de l'ANSM explique qu'il s'agit d'une demande d'ATUc pour le niraparib dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des

trompes de Fallope ou péritonéal primitif, ne présentant pas de mutation du gène BRCA, se trouvant en récurrence, sensible au platine, et en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. 120 nouvelles patientes seraient concernées par l'ATUc chaque année. Dans ce cadre, le niraparib serait administré à raison de 300 mg/j par voie orale.

Un évaluateur de l'ANSM ajoute que le niraparib est un inhibiteur de poly (ADP-ribose) polymérase humaines (PARP), qui sont des enzymes nécessaires à la réparation de l'ADN. Il précise que l'olaparib a par ailleurs obtenu une AMM européenne en 2014.

Concernant le mécanisme d'action de l'olaparib, il explique que les cellules normales bénéficient de mécanismes de réparation faisant intervenir notamment le gène BRCA, ou encore les PARP. Lorsque les cellules présentent une mutation BRCA, la réparation reste assurée par les PARP. Lorsqu'un inhibiteur de PARP est prescrit, la cellule reste capable de se réparer dès lors que la BRCA reste fonctionnelle. En revanche, en cas de mutation BRCA, la prescription du médicament empêche la réparation des cellules, qui meurent donc. Ce phénomène est décrit sous le terme de létalité synthétique.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que six grandes voies de réparations d'ADN existent. Il cite notamment la réparation par excision de base (BER) et la réparation par recombinaison homologue (HR). Le niraparib agit selon le même mécanisme que l'olaparib, mais pour les cancers BRCA non mutés présentant une déficience en HR. L'anti-PARP, combiné à cette déficience en HR (DHR), entraîne la létalité synthétique.

Les études pharmacologiques menées sur la molécule montrent que cette dernière inhibe les enzymes PARP avec des IC50 de 3,8 et 2,1 nM, ce qui témoigne d'une bonne efficacité et d'une bonne sélectivité. Son usage dans plusieurs modèles de xénogreffes humains, notamment chez la souris, a mis en évidence une bonne régression tumorale. Les données de sécurité n'ont mis en évidence aucun effet notable sur le système nerveux central ou les fonctions respiratoires. En revanche, s'agissant de la fonction cardiaque, une inhibition du canal hERG a été constatée, sans allongement du QT chez le chien anesthésié. Quelques changements modérés de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ont été observés, à partir toutefois d'une concentration plasmatique six fois plus élevée que celle observée en clinique.

Les études de toxicité menées sur la molécule mettent en avant un profil toxicologique de type hématopoïétique et hématologique, avec l'apparition d'anémies, de leucopénies, de neutropénies, ou encore de réticulopénies, ainsi qu'une diminution de la spermatogenèse. Ces effets sont réversibles, et les niveaux d'exposition restent inférieurs à ceux qui sont observés cliniquement. S'agissant de la génotoxicité, la molécule s'est montrée positive dans l'essai d'aberration chromosomique et dans un test du micronoyau in vivo, ce qui suggère un produit clastogène, mais non mutagène. Aucune étude de cancérogenèse n'a été menée pour cette molécule, qui est en outre considérée comme embryotoxique au vu de son mécanisme d'action et de la littérature disponible. Enfin, la molécule est non phototoxique.

Ces données précliniques permettent d'envisager la mise en place de la surveillance clinique suivante :

- pour la toxicité hématopoïétique et hématologique : NFS
- pour les effets cardiovasculaires : ECG avait été préconisé en phase 1 puis réduit à une simple mesure de la tension artérielle pour l'ATU
- pour l'effet embryotoxique : mise en place d'une contraception.

L'administration à l'homme a été testée dans le cadre d'études de phase I, dont l'étude PN001, qui a porté sur 60 patients traités de 30 à 400 mg et 44 patients traités à 300 mg. Ces études ont mis en évidence l'existence d'une *dose-limited toxicity*, à savoir une thrombopénie relativement importante. Il a donc été recommandé de diminuer la dose chez l'homme à 300 mg.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle que, pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, non mutées BRCA et sensibles au platine, en cas de première rechute, la prise en charge thérapeutique est déterminée par deux critères, à savoir le statut mutationnel BRCA et l'existence d'un prétraitement par bévacicumab. Les patientes non mutées n'ayant pas reçu de bévacicumab se voient administrer une association de carboplatine, gemcitabine et bévacicumab. Les patientes déjà prétraitées par bévacicumab bénéficient quant à elles d'une association avec un sel de platine. La question se pose donc d'un traitement par niraparib en entretien pour les patientes non mutées et non éligibles au bévacicumab.

Dans le cadre d'une deuxième rechute, un schéma comparable s'applique, avec la possibilité de prescrire le niraparib en entretien pour les patientes non mutées.

Aux Etats-Unis, le médicament a été autorisé par la FDA en mars 2017, suite aux résultats de l'étude NOVA. En Europe, une procédure centralisée est en cours. En France, deux essais cliniques sont en cours, dont l'étude NOVA de phase III et l'étude PRIMA de phase III, qui reste ouverte aux inclusions. Cette étude concerne des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et traitées par niraparib en entretien, après une seule cure de chimiothérapie à base de platine. Aucune demande d'ATU nominative n'a été émise pour le niraparib en France.

L'étude NOVA est une étude support randomisée, versus placebo. Elle ciblait les patientes atteintes d'un cancer de haut grade de l'ovaire, sensible aux platines, en réponse complète ou partielle après au moins deux cures de chimiothérapies à base de platine. Deux cohortes ont été étudiées. La première regroupait des patientes germline BRCA mutées, et la seconde des patients non germline BRCA mutées. Le test HRD menée sur cette deuxième cohorte a permis de la diviser en trois sous-groupes.

La mutation germinale du gène BRCA a été déterminée, dans le cadre de l'étude, grâce au test Myriad, tout comme le statut HRD, qui a été utilisé pour prédire la réponse au niraparib. Parmi les patientes non-gBRCA mutées, un test HRD positif pouvait signifier un statut mutationnel BRCA à la fois positif ou négatif au niveau somatique, tout comme l'instabilité génomique.

Dans l'étude NOVA, la cohorte de patientes non-gBRCA mutées comptait 350 personnes, dont 162 avec un test HRD positif, 134 avec un test HRD négatif, et 54 avec un test HRD non déterminé.

Ces patients présentaient un statut ECOG de 0 ou 1. Deux tiers des patientes avaient reçu deux lignes de chimiothérapie, les autres ayant reçu trois lignes ou plus. Environ un quart des patientes de chaque bras avait antérieurement reçu du bévacicumab.

Les données d'efficacité de la cohorte sont basées sur la survie sans progression. Les résultats font apparaître un gain de PFS médiane de 5,4 mois, avec un hazard ratio de 0,45. Les patientes au statut HRD positif ont enregistré un gain de PFS de 9,1 mois, avec un hazard ratio de 0,38, et les patientes HRD négatives ont enregistré un gain de PFS de 3,1 mois, avec un hazard ratio de 0,58. L'efficacité du traitement sur ces populations semble donc démontrée.

Chez les personnes présentant une mutation BRCA au niveau somatique, le gain de PFS s'élève à environ 10 mois, avec un hazard ratio de 0,27, contre 5,6 mois pour les BRCA sauvages, avec un hazard ratio de 0,38.

Les patientes prétraitées par bévacicumab affichent une PFS de 3,9 mois dans le bras placebo contre 7,1 mois dans le bras niraparib. Pour les patientes naïves de bévacicumab, la PFS passe de 3,8 mois dans le bras placebo à 9,6 mois dans le bras niraparib.

Concernant les données de sécurité :

- 98 % des patientes ont présenté des événements indésirables dans le bras niraparib contre 71 % dans le bras placebo ;
- événements indésirables de grade 3/4 : 74 % dans le bras niraparib *versus* 23% dans le bras placebo ;
- événements indésirables graves : 30% dans le bras niraparib *versus* 15% dans le bras placebo ;
- événements indésirables ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement : 15 % dans le bras niraparib et 2% dans le bras placebo ;
- aucun décès n'a été observé.

S'agissant des effets hématologiques, un évaluateur de l'ANSM précise que :

- anémie : 49 % des patientes du bras niraparib, 7% du bras placebo. 25 % ont subi une anémie de grade 3/4 et aucun dans le bras placebo, et 1 % ont subi une anémie ayant conduit à l'arrêt du traitement dans le bras niraparib et aucun dans le bras placebo ;
- thrombopénie : 61 % des patientes du bras niraparib, 6 % dans le bras placebo. 35 % ont souffert d'une thrombopénie de grade 3/4 contre 1% dans le bras placebo. 31 % des patientes ont souffert d'une thrombopénie ayant entraîné une réduction de dose dans le bras niraparib contre 1 % dans le bras placebo, et dans le bras niraparib 2 % des patientes ont eu une thrombopénie entraînant un arrêt du traitement, contre 1 % dans le bras placebo ;
- la neutropénie a concerné 18 % des patientes du bras niraparib. 11 % ont souffert d'une neutropénie de grade 3/4 (1% bras placebo), et 1 % d'une neutropénie ayant entraîné un arrêt du traitement (aucun dans le bras placebo).

Parmi les événements indésirables non hématologiques, les plus fréquemment observés sont les troubles digestifs, 74 % des patientes ayant souffert de nausées dans le bras niraparib contre 35 % dans le bras placebo, ainsi que la fatigue, pour 46 % des patientes dans le bras niraparib contre 32 % dans le bras placebo.

L'incidence des syndromes myélodysplasiques (SMD) et leucémies aiguës myéloïdes (LAM), c'est-à-dire des cancers secondaires, s'est élevée, pendant la période de suivi de 17 mois, à 1,4 % des patients dans le bras niraparib, contre 1,1 % dans le bras placebo.

Un évaluateur de l'ANSM rappelle qu'aucune ATU nominative n'a été demandée en France, et qu'aucun essai clinique n'est ouvert à la population concernée par l'ATUc. Une demande d'AMM européenne est en cours d'évaluation.

Sur la cohorte non-gBRCA mutée, le traitement permet une prolongation de la PFS de 5,4 mois. Les données PFS2 et de survie globale restent en revanche immatures. La qualité de vie reste par ailleurs comparable dans les deux bras. La TFST (temps entre la randomisation et le début d'un traitement ultérieur par chimiothérapie ou le décès) est prolongée de 4,6 mois avec le niraparib, et la CFI (temps entre le dernier traitement à base de platine et le début d'un traitement ultérieur par chimiothérapie après la phase d'entretien) est prolongée de 4,1 mois.

Vincent GAZIN précise que ce dossier a été présenté, le 30 juin 2017 au groupe de travail Oncologie/Hématologie, qui a émis un avis favorable à cette ATUc, qu'il souhaite néanmoins restreindre aux patientes ayant déjà reçu du bévacizumab.

Albert TRINH-DUC comprend que cet ajout imposerait au clinicien de prescrire en priorité le bévacizumab avant de recourir au niraparib.

Nicolas ALBIN explique que le bévacizumab dispose d'une AMM en première ligne, ce qui n'est pas le cas des anti-PARP. Or, les patientes qui rechutent, si elles n'ont pas reçu de bévacizumab lors de leur première chimiothérapie, peuvent opter soit pour une chimiothérapie de rattrapage associée au bévacizumab, soit pour une chimiothérapie associée au niraparib. Il existe donc, dans cette configuration, un comparateur au niraparib. En revanche, lorsque la patiente s'est vu administrer du bévacizumab lors de sa prise en charge initiale, ce comparateur disparaît, car le bévacizumab ne dispose pas d'une AMM pour les patientes ayant déjà été traitées au bévacizumab. La précision du GTOH vise donc à répondre à une problématique réglementaire. Il ajoute que le bévacizumab dispose des indications dans le traitement d'induction et d'entretien, alors que niraparib uniquement dans le traitement d'entretien.

Albert TRINH-DUC demande si les essais réalisés par le laboratoire sur l'olaparib font apparaître une différence d'efficacité en fonction du statut mutationnel de la BRCA.

Vincent GAZIN répond que les données disponibles montrent que l'olaparib fonctionne mieux sur les patientes BRCA mutées, mais qu'il fonctionne tout de même sur les patientes non-BRCA mutées. Le laboratoire a cependant uniquement demandé l'indication pour les patientes BRCA mutées. S'agissant du niraparib, l'étude a été randomisée en fonction des statuts de mutation. Or, il se trouve que le traitement fonctionne indépendamment du statut mutationnel, d'où la demande d'indication large.

Nicolas ALBIN rappelle que la question qui est posée à la commission est la mise à disposition d'un anti-PARP à des patientes qui ne portent pas la mutation. A l'heure des thérapies ciblées, il regrette que l'indication demandée ne cible pas les patientes. En ce qui concerne le profil de tolérance, il note le manque de recul disponible sur la toxicité hématologique et sur le risque de myélodysplasie potentiellement liés au traitement, auquel certaines patientes pourraient pourtant être largement exposées dans le temps.

Albert TRINH-DUC s'enquiert des données disponibles concernant l'olaparib.

Vincent GAZIN répond que le recul reste également faible pour olaparib. La surveillance des syndromes myélodysplasiques et des leucémies fait partie du plan de gestion des risques de l'olaparib, l'ANSM ne dispose pas encore de données consolidées. L'Agence a d'ailleurs demandé au laboratoire de mener des analyses pour étudier le lien entre le niveau de risque et le statut mutationnel. Ces études sont en cours.

Driss BERDAI s'enquiert de l'état d'avancement de la procédure européenne en cours.

Ces informations présentent un caractère confidentiel (procédure en cours) et sont donc occultés de la version publiée du compte-rendu.

Marie-Alix ALIX souhaite comprendre la différence de mécanisme d'action entre olaparib et niraparib.

Un évaluateur de l'ANSM répond que les deux molécules présentent le même mécanisme d'action. La seule différence notable tient au fait que l'olaparib était indiqué dans les cas de mutation BRCA, alors que le niraparib serait indiqué chez les patientes BRCA mutées ou non.

Vincent GAZIN ajoute qu'au moment de la demande d'AMM de l'olaparib, la déficience en réparation avait été identifiée comme provenant principalement de la mutation BRCA. Il apparaît désormais que d'autres mutations peuvent entrer en jeu dans la diminution de la réparation en ADN. Plusieurs mutations sont d'ailleurs en cours d'investigation pour vérifier si elles inhibent la réparation de l'ADN. A ce jour, on parle plus d'un phénotype de déficience en réparation de l'ADN, mesuré par l'instabilité génomique pour niraparib. Enfin, l'indication de niraparib précise que le médicament est indiqué dans le traitement du cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine et de haut grade séreux. Ces inhibiteurs fonctionnent au-delà de la mutation BRCA car ils sont utilisés chez des femmes sélectionnées comme étant déficientes en réparation d'ADN du fait qu'elles sont sensibles au platine et de haut grade séreux.

Marie-Alix ALIX demande pourquoi les différentes études comparent le niraparib à un placebo, et non au traitement déjà existant. Par ailleurs, elle souhaite savoir si des demandes d'ATU nominatives d'olaparib ont déjà été formulées à l'intention de patientes non mutées.

Vincent GAZIN indique que l'étude a été menée versus placebo car il s'agit d'un traitement d'entretien. Les deux groupes ayant préalablement reçu un traitement standard à base de platines. Il s'agissait en effet de maintenir la réponse aux platines. Ainsi, dans le groupe contrôle les patientes ont été traitées par le traitement standard à base de platines puis par le placebo. Quant à olaparib, étant donné qu'il dispose d'une AMM, quelle que soit son indication, il n'est plus éligible à une ATU.

Albert TRINH-DUC ajoute que le calendrier ne permettait pas de mener une étude comparative entre olaparib et niraparib.

Compte tenu du nombre d'arrêts de traitement constatés avec l'administration d'une dose de 300 mg, Jacques JOURDAN demande s'il ne paraîtrait pas plus pertinent de commencer les traitements à des doses plus faibles, le traitement d'entretien entraînant potentiellement des expositions prolongées.

Vincent GAZIN confirme que l'ANSM serait favorable à un alignement avec les discussions en cours au CHMP, qui proposerait de démarrer le traitement à une dose de 200 mg/j.

Nathalie TELLIER souligne l'extrême complexité de ce dossier.

Michel BIOUS relègue que la toxicité hématologique est prévisible, elle devrait ainsi pouvoir être gérée.

Un évaluateur de l'ANSM précise qu'il est prévu de vérifier la NFS une fois par semaine durant le premier mois, puis une fois par mois pendant les 11 mois suivants.

Albert TRINH-DUC s'étonne de l'absence de demandes d'ATU nominatives en France.

Vincent GAZIN signale que le traitement concernerait, potentiellement, 120 patientes par an. Une fois exclues les personnes éligibles au bévacizumab, la cohorte se limiterait à 50 patientes.

Nicolas ALBIN ajoute qu'il est désormais connu que les anti-PARP fonctionnent même chez les patients qui n'ont pas de mutation germinale ou somatique. Il s'agit par ailleurs d'un traitement d'entretien et non d'une chimiothérapie d'induction. En outre, la pertinence du traitement d'entretien dans le cadre de cancers de l'ovaire ne fait pas consensus, c'est une tendance validée par les AMM de bévacizumab et olaparib. Cela peut expliquer l'absence de demande d'ATU nominative. Les PARP inhibiteurs sont disponibles depuis plusieurs années, ils ont posé des problèmes de tolérance et d'autres produits semblent plus aboutis. Ils constituent un outil supplémentaire dans la pratique. Leur usage reste par ailleurs très encadré, il faut s'assurer que le traitement n'est pas proposé à des patientes résistantes aux platines.

Albert TRINH-DUC demande si un passage en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) s'avère nécessaire à chaque changement de ligne.

Nicolas ALBIN répond que les pratiques varient en fonction des structures. Il serait possible d'inclure le passage systématique en RCP dans la recommandation de la Commission.

Vincent GAZIN et les évaluateurs de l'ANSM quittent la séance.

Marc BARDOU rappelle que la Commission est appelée à se prononcer sur l'administration de niraparib, pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA, récidivant et sensible au platine, qui sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine.

Le GTOH a rendu un avis favorable le 30 juin 2017 à cette ATUc, en recommandant de la restreindre à des patientes ayant déjà reçu du bévacizumab.

La Commission souhaite en outre que ce traitement fasse l'objet d'un passage systématique en RCP.

Albert TRINH-DUC soulève la question d'une restriction de la posologie.

Marc BARDOU explique que la Commission et l'Agence se sont déclarées favorables aux recommandations qui seront formulées par le CHMP sur ce point, notamment pour les patientes présentant un risque de thrombopénie. Au-delà, les données disponibles ne permettent pas d'affirmer qu'une posologie de 200 mg en particulier devrait être recommandée.

Michel BIOUS relègue que le RCP recommande déjà, en cas de reprise du traitement après une thrombopénie, une réduction de la posologie à 200 mg/j.

Albert TRINH-DUC observe cependant que ces événements indésirables pourraient être évités, l'essai réalisé semblant suggérer que des posologies moindres permettraient d'obtenir un résultat concluant.

Driss BERDAI remarque cependant qu'une telle restriction ne prendrait pas rigoureusement en compte le protocole d'administration tel qu'il a été défini dans le cadre de l'essai.

Nicolas ALBIN comprend la remarque d'un point de vue pratique, 80 % des patients ayant fait l'objet d'une réduction de dose dans le cadre de l'essai. Il n'est cependant pas certain que la Commission puisse réduire la dose employée dans le cadre de l'ATUc. Il rappelle que la Commission doit prendre en compte l'existence d'alternatives thérapeutiques dans son avis sur l'ATUc, ce qui n'est pas le cas pour l'AMM.

Albert TRINH-DUC note toutefois que la dose moyenne administrée dans le cadre de l'essai reste inférieure à 300 mg. Il lui semble que ce facteur devrait être pris en compte.

Driss BERDAI rappelle que les patientes concernées seront prises en charge par des équipes ayant l'habitude de surveiller étroitement les profils hématologiques et d'adapter les posologies en conséquence.

Albert TRINH-DUC remarque cependant que la surveillance exercée n'est réellement étroite que durant le premier mois.

Marc BARDOU serait favorable à suivre la posologie demandée dans le cadre de l'AMM, en insistant cependant sur les populations à risque de thrombopénie, qui devront être définies clairement.

Les réductions de doses après le premier mois de traitement étant extrêmement fréquentes, la surveillance hématologique devrait en outre être portée à un rythme bimensuel, et non simplement mensuel, pendant les deuxième et troisième mois de traitement.

Après en avoir délibéré, la Commission se prononce par 9 voix pour et 1 abstention sur la mise à disposition de ZEJULA® 100mg, gélule (niraparib) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA, récidivant et sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine et ayant déjà reçu un traitement à base de bévacicumab.

La Commission conditionne la mise en place du traitement à une discussion préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Enfin, compte tenu du retard d'apparition des troubles hématologiques (à partir du deuxième mois de traitement au cours des essais), la commission recommande la mise en place d'une surveillance hebdomadaire de la numération des plaquettes au cours du premier mois de traitement, puis bimensuelle les 2^e et 3^e mois de traitement, puis mensuelle à partir du 4^e mois.

*Pour : Nicolas ALBIN, Marie-Alix ALIX, Serge ANE, Marc BARDOU, Driss BERDAI, Michel BLOUR, Raphaël FAVORY, Jacques JOURDAN, Albert TRINH-DUC
Abstention : Nathalie TELLIER*

La prochaine réunion se tiendra le 28 septembre 2017.

En l'absence de questions diverses, le Président clôt la séance à 16 heures.

Le président de la Commission
d'évaluation initiale du rapport entre
les bénéfices et les risques des
produits de santé.

Marc BARDOU