HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 décembre 2023

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Seul l'avis d atoire

1. LYNPARZA - Examen - Réévaluation SMR et ASMR

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Si vous le voulez bien, nous passons à LYNPARZA avec la première évaluation de LYNPARZA qui sera en association, si je me souviens bien. Le chef de projet va nous présenter le dossier. Nous aurons une contribution de l'association IMAGYN et deux rapporteurs internes, Julien et Sylvie Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit du dossier LYNPARZA, l'olaparib. C'est une réévaluation dans l'indication suivante, en association avec le bévacizumab en traitement d'entretien chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes ou péritonéal et qui sont en réponse partielle ou complète après une première ligne de chimiothérapie à base de platine + bévacizumab, et uniquement chez les patientes qui ont un statut HRD positif, c'est-à-dire une mutation BRCA1 ou 2 et/ou une instabilité génomique.

Les revendications du laboratoire pour ce dossier sont le maintien du SMR important, le passage d'une ASMR IV à III. Il n'y avait pas d'ISP dans l'avis initial et le laboratoire ne demande toujours pas d'ISP.

Je vais vous rappeler les données dont vous disposiez et les conclusions que vous aviez tirées lors de l'avis initial. À l'appui de ce dossier, vous aviez une étude de phase 3 randomisée dont le schéma est présenté ici. Il s'agit de l'étude PAOLA-1, en double aveugle, qui compare l'olaparib + le bévacizumab au placebo + bévacizumab.

C'est une étude de supériorité avec trois critères hiérarchisés. La procédure hiérarchique, c'est de tester d'abord la survie sans progression selon l'investigateur. C'est selon l'investigateur, mais une étude en aveugle. Si c'est significatif, on passe au deuxième critère, à savoir la survie jusqu'à deuxième progression, et enfin le dernier, la survie globale.

Lors de l'avis initial, vous aviez des données arrêtées à mars 2019, avec un suivi médian d'à peu près 2 ans et ces données avaient permis de mettre en évidence une supériorité démontrée en PFS sur la population de l'étude avec le hazard ratio qui est indiqué ici.

L'EMA avait demandé une analyse post hoc en sous-groupe, c'est-à-dire selon le statut HRD. Vous voyez, chez les patientes HRD+, qui représentent la moitié à peu près des patientes incluses dans l'étude, le résultat sur la PFS ici. Vous voyez ici la même chose chez les patientes HRD-. Vous voyez le résultat qui est là. Il est à noter que 48 % + 34 %, cela ne fait pas 100 %. Il manque un peu de monde. Ce sont les échecs du test, mais il y avait quand même un test d'interaction qui était positif pour l'effet du traitement différent selon le statut HRD en termes de PFS. Sur ce même gel de données, l'analyse intermédiaire jusqu'à deuxième progression était non significative.

Comme l'analyse intermédiaire de PFS2 n'est pas significative, on poursuit jusqu'à l'analyse finale, et cette fois à l'analyse finale sur des données de 2020, toujours disponible lors de l'avis initial, c'était significatif, avec la même chose que pour la PFS. C'est positif dans l'ensemble de la population, avec un test d'interaction significatif et positif sur le sous-groupe des patientes HRD qui a été finalement retenu comme le sous-groupe de l'AMM par l'EMA.

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

Au même moment, toujours dans l'avis initial, il y avait l'analyse intermédiaire de survie globale qui était effectuée et qui était non significative. Au final, sur cet avis initial, vous aviez à votre disposition une étude de phase 3 randomisée en double aveugle, une supériorité démontrée dans la population de l'étude en termes de PFS et PFS2, une AMM qui avait été limitée à un sous-groupe de l'étude (les patientes HRD) avec un test d'interaction positif selon le statut HRD pour la PFS et PFS2, pas de données en survie globale sur l'ensemble de la population, et des comparaisons indirectes avec limites majeures. Vous aviez donc conclu à un SMR important et une ASMR IV versus le bévacizumab seul.

Aujourd'hui, vous allez voir cette réévaluation. Les données dont vous disposerez, ce sera l'analyse finale de survie globale et des données exploratoires à 5 ans que je ne détaillerai pas.

Ces données finales de survie globale se basent après un suivi médian de plus de 60 mois. Voilà le résultat en population globale. Il est non significatif, mais il y a un petit détail statistique pour lequel je vais laisser la parole à Sylvie Chevret pour vous l'expliquer.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est un avant-goût avant le rappel méthodologique de la soirée. C'est pour rappeler que sur la population globale complète, l'effet sur la survie n'est pas significatif puisque vous avez un intervalle de confiance qui comprend 1. Je pense que cela, tout le monde le comprend. Sur la population HRD+, qui est celle de l'AMM, on trouve un bénéfice avec un HR qui est diminué, qui est à 0,6.

En revanche, si on regarde maintenant sur la population HRD-, on retrouve ce qu'on avait déjà vu sur les données précédentes, c'est-à-dire une absence d'effet avec un HR qui n'est pas significativement différent de 1, qui est de l'ordre de 1,20.

Je voulais rappeler ce qu'a dit tout à l'heure le chef de projet sur les analyses précédentes. C'est qu'on perd quand même une centaine de sujets sur ces analyses puisqu'il y a des malades pour lesquels le statut HRD n'a pas pu être évalué. On a eu ces résultats uniquement sur le groupe HRD+ dans la publication, et ils stratifient en plus en fonction de la mutation qui était [inaudible – audio 3 - 1:26:17].

Quand on a demandé un test d'interaction, le test d'interaction est revenu significatif, ce qui traduit ici le fait que dans la population AMM et dans la population hors AMM, l'effet du traitement sur la survie est différent, ce qui nous autorise à ce moment-là à regarder le bénéfice du traitement dans chaque sous-groupe. On constate qu'il est effectivement significatif. On retrouve la significativité de l'effet de l'olaparib en association avec le bévacizumab sur la population d'AMM.

On peut remarquer quand même que la randomisation n'était pas stratifiée sur ce facteur. C'est un choix post hoc d'un sous-groupe d'intérêt. Je crois que Julien reviendra là-dessus, puisque ce n'était pas quelque chose qui était connu au moment où l'essai a été fait et que le statut BRCA sur lequel l'article revient montre aussi une hétérogénéité d'effet selon l'existence ou non de cette mutation.

C'est une question que j'ai pour Julien, qui va peut-être continuer ensuite sur son expertise. Pourquoi avoir choisi spécifiquement cette population HRD+ plutôt que de se contenter de la mutation BRCA, même si je pense que tous les HRD+ sont mutés BRCA, si j'ai bien compris ?

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Avant, nous allons écouter l'association IMAGYN, s'il vous plaît.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- IMAGYN est une association de patientes à cancer gynécologique avec 130 adhérents, 25 bénévoles. C'est une association agréée du système de santé. Au stade avancé de la maladie, il y a évidemment des hospitalisations répétées, également en HAD, des douleurs physiques et psychiques, une perte de poids importante, une vie familiale et affective perturbée avec des impacts sur la vie professionnelle qui impactent également la vie sociale, avec des problèmes financiers inhérents à ces arrêts de travail, y compris pour certains aidants quand la maladie est très avancée.

La durée longue des chimiothérapies, avec de nombreux effets secondaires et des récidives fréquentes, impacte évidemment la vie des personnes, tant au niveau physique que psychologique.

Selon l'échelle de gravité, ils ont stratifié en fonction de certains stades, la vie professionnelle et quotidienne est à adapter. Il y a une diminution du temps de travail, je n'y reviens pas.

Concernant les traitements médicamenteux à un stade avancé, c'est chimiothérapie et antiangiogéniques, souvent plusieurs lignes dont l'efficacité est limitée dans le temps puisque les rechutes sont quasi inévitables. Il y a un traitement par polymédication pour traiter les effets secondaires, et il y a des soutiens psychologiques, des soins de support, de la diététique et bien sûr des soins palliatifs.

Les chimiothérapies au stade avancé et le bévacizumab ne procurent un répit que de quelques mois et le LYNPARZA a permis de prolonger de façon très importante la survie sans progression dans la maladie, que ce soit après la première ligne de traitement ou après la première rechute.

Quels sont les principaux inconvénients sur le médicament étudié ? Il y a des sensations de fatigue, un inconfort digestif, des vertiges, de l'anémie, une modification de la pression artérielle, des interactions pharmacologiques. Ces inconvénients sont très mineurs comparés à ceux des chimiothérapies classiques. Il y a des possibilités de myélodysplasie, environ 3 %. Le bénéfice reste favorable.

En conclusion, le LYNPARZA a littéralement changé ce pronostic chez une très grande partie de patientes en permettant une meilleure survie dans des conditions quasi normales. Chez certaines patientes présentant des caractéristiques bien définies, quand il est donné en première ligne, il permet jusqu'à 7 ans de survie sans récidive. Voilà, en conclusion, ce que dit l'association.

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

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Merci. On parle du cancer de l'ovaire, traitement de maintenance après la première ligne. Il y a deux caractéristiques à ce dossier. La première, c'est qu'il y a du bévacizumab chez tout le monde, puisque c'est la caractéristique de l'essai qui amène le dossier. Deuxièmement, il y a la restriction du périmètre aux patientes HRD, donc

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

avec déficience de la recombinaison homologue, ce qui représente environ 50 % des patientes.

En pratique, cela fait assez longtemps qu'on essaie de maintenir la réponse qui est souvent bonne au traitement de première ligne du cancer de l'ovaire. Elle est bonne, mais ne dure pas assez longtemps, d'où le fait d'essayer de la maintenir dans le temps.

Il y a quatre médicaments ou associations que nous avons évalués. Il y a celle que nous réévaluons aujourd'hui. Il y a le bévacizumab seul qui avait été évalué fin 2016, qui avait eu un SMR important et une ASMR IV sur la foi d'un bénéfice en survie sans progression et d'une absence de bénéfice en survie globale dans la population globale des études présentées et d'un possible bénéfice en survie globale de relativement faible ampleur dans un sous-groupe exploratoire qui était les patients à plus haut risque de récidive, donc en pratique les stades IV ou les maladies non réséquées ou réséquées de façon incomplète.

Le deuxième traitement, c'est l'olaparib seul, donc sans le bévacizumab, que nous allons d'ailleurs réévaluer tout à l'heure. C'est cette fois-ci dans un sous-groupe d'environ 25 % des patientes qui ont une mutation de BRCA.

Le troisième, c'est le niraparib seul, sans bévacizumab, qui a son AMM dans la population globale indépendamment du statut BRCA ou du statut HRD alors qu'on retrouve également dans les études et principalement dans l'étude d'enregistrement PRIMA du niraparib une interaction entre l'efficacité du niraparib et le statut HRD.

Concernant le contexte, on s'intéresse aux patientes avec un stade avancé, ce qui correspond à la grande majorité des patientes qui se présentent avec un cancer ovarien, malheureusement, puisqu'il y a le plus souvent une extension au moment du diagnostic au niveau du péritoine et parfois en plus à distance de l'abdomen, ce qui définit le stade IV.

Le traitement de première ligne, c'est l'association de chimiothérapie carboplatine + paclitaxel à une chirurgie. Si c'est faisable, les patientes sont amenées à la chirurgie de cytoréduction complète soit d'emblée, soit après une chimiothérapie néoadjuvante. Ensuite, on discute des traitements de maintenance et pour l'instant, les deux classes thérapeutiques à disposition sont le bévacizumab et les inhibiteurs de PARP.

Je vous ai déjà parlé de ce qui avait entraîné la mise au remboursement du bévacizumab, donc un bénéfice d'ampleur modeste, ce qui fait que globalement, l'habitude avant l'arrivée de ce dossier LYNPARZA + bévacizumab était de réserver bévacizumab à ces patientes au plus haut risque de récidive tel que défini dans l'étude en sous-groupe exploratoire de l'étude ICON 7.

L'olaparib, comme d'ailleurs le niraparib, est un inhibiteur de PARP. Il agit sur un des systèmes de réparation de l'ADN. Il est donc attendu d'autant plus efficace qu'il y a par ailleurs un déficit, au sein des cellules cancéreuses d'une autre voie de réparation de l'ADN, ce qui fait qu'on a deux voies de réparation de l'ADN déficientes, une de façon médicamenteuse et une préexistante, et c'est ce qui permet d'avoir une toxicité cellulaire.

Il est donc attendu de façon théorique qu'il y ait une augmentation de l'efficacité en cas de statut HRD. C'est ce qui avait été observé sur les essais de rechute et c'est ce qui a amené au

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

fait de s'intéresser dès le début de la présentation des résultats de l'essai PAOLA à ce sous-groupe HRD qui, comme l'a dit Sylvie, n'avait probablement pas été identifié au moment de la rédaction du protocole, parce que même si évidemment beaucoup de gens travaillaient déjà sur cette question, il n'y avait à cette époque pas encore de test reproductible permettant de qualifier le statut HRD.

Le déficit de recombinaison homologue, le fameux statut HRD, peut être détecté de deux façons, soit parce qu'on a une altération d'un gène de la recombinaison homologue, dont les plus fréquents sont les gènes BRCA 1 ou BRCA 2, donc 25 % des patientes avec cancer de l'ovaire, soit lorsqu'on observe une instabilité génomique en regardant la composition des chromosomes. On regarde s'il y a des stigmates du déficit de la recombinaison homologue, qui sont une instabilité génomique. Ce sont des anomalies génomiques qui correspondent à celles qui sont observées en cas de mutation BRCA, mais il y a également 25 % des patientes qui ont ces mêmes anomalies constatées au niveau des chromosomes sans avoir la mutation de BRCA. On met toutes ces patientes dans le même paquet et on appelle cela le statut HRD. Ce sont donc 50 % des patientes.

Il se trouve que le périmètre d'évaluation, vous l'avez compris, n'est pas le périmètre de l'essai PAOLA, puisque c'est un sous-groupe correspondant au statut HRD qui est inscrit dans le protocole, mais qui n'est pas un facteur de stratification, puisque c'est le statut BRCA qui était un facteur de stratification, ni une analyse en sous-groupe avec dépense du risque alpha prévue lors de la séquence d'analyse hiérarchique, donc quelque part, même si c'était prévu à l'avance, cela reste exploratoire.

Les données de l'étude PAOLA vous ont déjà été parfaitement présentées, donc je vais me permettre de passer les données d'efficacité, mais en résumé, vous avez compris qu'on avait déjà une belle démonstration d'un bénéfice de très grande ampleur en survie sans progression, mais qui était réservé au sous-groupe HRD. C'est pareil pour la PFS2. Ce qui arrive cette fois-ci, c'est un bénéfice dans le sous-groupe HRD en termes de survie globale. En termes d'ampleur d'effet, il est absolument majeur et très important, mais avec la limite méthodologique, il me semble, que si on regarde la population globale de l'étude, le bénéfice en survie globale n'est pas statistiquement significatif.

Voilà une démonstration qui pour moi emporte la conviction et qui d'ailleurs me rassure sur le fait que l'olaparib améliore la survie globale des patientes mais qui, méthodologiquement, n'est pas non plus parfaite comme niveau de démonstration.

Nous pouvons aussi parler de la toxicité. Il y a évidemment un bénéfice d'ampleur très importante en PFS, en PFS2 et probablement également en survie globale. Il y a néanmoins une charge toxique associée à la prise du traitement. C'est un traitement qui se prend pendant 2 ans à l'issue de la chimiothérapie et les principaux événements toxiques observés sont des nausées, de la fatigue et de l'anémie, donc des effets secondaires qui ont la caractéristique d'éprouver, pour une durée relativement prolongée de 2 ans, la qualité de vie des patientes, probablement, même si les analyses de qualité de vie étaient ici exploratoires.

Un élément de vigilance au niveau toxicité, c'est le risque de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloïde aiguë, qui est connu avec ce type de thérapeutique inhibiteur de PARP et qui ne se retrouve pas dans cette étude puisque malgré le suivi relativement prolongé

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

maintenant, il y avait moins de syndromes myélodysplasiques ou de leucémies aiguës rapportés dans le bras olaparib que dans le bras placebo, ce qui est rassurant, même si évidemment on peut continuer de suivre les patientes et il y aura certainement de nouvelles complications qui apparaîtront.

On peut imaginer que le fait d'introduire ce traitement pour une durée limitée dans le temps, même si quand même deux ans, et surtout à un moment où elles ont reçu relativement peu de cytotoxiques antérieurs, rend le risque leucémogène plus faible que dans d'autres essais où les patientes étaient traitées par inhibiteur de PARP à des stades plus avancés de la maladie.

En résumé, les points forts, c'est que c'est une étude randomisée contre placebo bien faite. Il y a une démonstration d'un bénéfice majeur qui se confirme lors des analyses au long terme de survie sans progression. Il y a un bénéfice en survie globale dans la population de l'AMM. C'est une population parfaitement transposable à notre population traitée en France, puisque c'était un essai de promotion française avec une grande proportion de patientes françaises. Les éléments de tolérance sont rassurants, en tout cas concernant le risque de myélodysplasie/leucémie aiguë.

L'autre élément très rassurant qui emporte ma conviction, c'est que les résultats sont bien cohérents avec les résultats de l'étude SOLO-1 que nous présenterons juste après.

Je me répète un peu, mais un point faible est qu'il n'y a pas de démonstration formelle du bénéfice en survie globale puisqu'il n'y a pas de bénéfice statistiquement significatif dans la population globale de l'étude, mais seulement dans le sous-groupe HRD. L'autre élément limitant, non pas du dossier mais du contexte, est que cette étude, pour être appliquée en pratique courante, oblige à prescrire du bévacizumab chez toutes les patientes concernées, donc toutes les patientes HRD, alors que probablement que certaines patientes, avant l'arrivée de l'olaparib, étaient considérées comme non indiquées au bévacizumab, notamment quand elles n'appartenaient pas au sous-groupe à haut risque de l'analyse exploratoire de l'étude ICON 7.

Au total, pour toutes ces raisons, je suis plutôt convaincu par le fait que le médicament entraîne un bénéfice substantiel en survie globale dans la population de l'AMM, donc je suis favorable à un SMR important et une ASMR III, malgré les limites évoquées.

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

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour vos différentes analyses. Si je comprends bien, il y a deux problèmes. Le premier, c'est qu'on ne peut pas s'affranchir d'une confusion résiduelle sur l'absence de stratification dans les sous-groupes.

Le deuxième, c'est qu'il peut y avoir un risque de fausse découverte par inflation du risque alpha par l'utilisation d'un sous-groupe, avec une colinéarité entre la PFS et l'OS qui est évidente, donc on ne se sort pas du fait qu'on a un sous-groupe identifié sur la PFS et qu'on a projeté après les résultats sur l'OS.

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

J'en arrive à ma question, et tu l'as évoqué, mais je voulais le réentendre. Pour se sortir de ce risque de fausse découverte, peux-tu confirmer le fait que le facteur modificateur sur la présence d'une mutation ou d'autres biomarqueurs était trouvait dans d'autres paradigmes pharmacologiques ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Dans d'autres essais, mais pas d'autres paradigmes parce qu'en fait, ce n'est plus des mêmes molécules. En fait, les premiers essais qui sont arrivés sont les essais où les inhibiteurs de PARP étaient administrés en maintenance après une chimiothérapie de deuxième ligne en cas de rechute que l'on disait platine sensible, donc de rechute à distance de l'arrêt de la chimiothérapie de première ligne.

Les premiers essais que nous avons eus, c'est ceux-là. C'est dans ces essais et dans les réanalyses de ces essais que les industriels, notamment MYRIAD, ont développé leur signature HRD, leur score HRD. Comme cela marchait très bien, cela a été utilisé dans les trois essais qui ont d'ailleurs été présentés le même jour, les trois essais qui ont évalué des inhibiteurs de PARP en première ligne, où l'analyse du statut HRD avait été réalisée dès la primoprésentation des résultats.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Cela fait donc quatre essais qui ont répliqué l'interaction sur le facteur HRD. C'est cela ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Même plus, parce qu'après, les Asiatiques ont fait les leurs, donc on en est à sept ou huit.

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

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- L'autre inhibiteur de PARP, niraparib si j'ai bien compris, a-t-il une place dans la stratégie thérapeutique ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, il en a une. Le contexte français est particulier puisqu'encore une fois, l'étude PAOLA était une étude française. Je pense que vous n'êtes pas sans savoir que le simple fait qu'il y ait une promotion française d'une stratégie thérapeutique fait qu'elle diffuse particulièrement bien ensuite dans les prescriptions quand le challenge est relevé et que les hypothèses qui ont précédé l'étude sont validées par l'étude. Il se trouve qu'en France, ce qui est une caractéristique qui nous différencie un peu à l'international, chez les patientes HRD, le bras expérimental de l'étude PAOLA est très majoritaire dans les prescriptions actuellement.

Néanmoins, comme le niraparib a montré à peu près la même ampleur d'effet en termes de hazard ratio, par rapport à un bras contrôle qui était le placebo seul sans bévacizumab, certains pourraient se laisser convaincre que le bévacizumab n'ajoute rien. En fait, on n'en sait rien. Les essais qui évaluent la place résiduelle du bévacizumab sont en cours, donc en réalité je ne sais pas trancher cette question.

Ensuite, le niraparib conserve une place quoi qu'il arrive chez les patientes HRP, donc celles qui ne sont pas éligibles à l'olaparib ni en monothérapie ni en association avec le bévacizumab. Ces patientes sont les patientes au plus mauvais pronostic et là, il y a des débats qu'on pourrait imaginer sans fin quant à savoir s'il faut leur donner du bévacizumab seul ou du niraparib seul.

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

Les deux ont l'indication et probablement que malheureusement, les deux apportent assez peu.

Il y a maintenant de nouveaux tests qui sont développés, notamment par Lyon d'ailleurs, pour essayer d'identifier dans ce sous-groupe défavorable de patientes lesquelles feraient mieux d'avoir le bévacizumab et lesquelles feraient mieux d'avoir le niraparib, mais pour l'instant le socle d'évidence pour répondre à cette question est très mauvais.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ma question était plutôt de savoir s'il y avait eu un développement concomitant ou si ces deux inhibiteurs de PARP auraient dû se comparer.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- C'est parfaitement concomitant. Les études ont été présentées le même jour.

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je reviens encore sur ceux qui n'ont pas eu de possibilité de savoir s'ils étaient HRD+ ou HRD-. Est-ce compliqué, en pratique, par rapport au statut BRCA qui a été fait chez tout le monde ? Pourquoi y en a-t-il autant qui ne l'ont pas eu ? Je n'ai pas compris.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Le statut HRD, c'est un peu compliqué. Dans un sous-groupe de patientes, cela dépend en fait de l'histoire des malades. Chez les patientes qui sont réséquées d'emblée, c'est facile parce qu'il y a beaucoup de matériel qui est envoyé à l'anatomopathologiste donc il y a aura assez de cellules cancéreuses, on y arrivera et on aura un taux d'échec extrêmement faible.

La limite, c'est chez les patientes qui ont des petites biopsies faites initialement, notamment faites par exemple dans des centres moins experts qui n'ont pas l'habitude de la chirurgie de la carcinose péritonéale, donc des biopsies de faible ampleur, qui permettent de poser le diagnostic de cancer ovarien, donc on débute le traitement. Quand elles sont jugées non résécables d'emblée, on commence par de la chimiothérapie.

La chimiothérapie a parfois des réponses absolument excellentes, et même souvent, ce qui fait qu'au moment de la chirurgie, il n'y a plus de cellules vivantes. En fait, du coup, l'association d'une toute petite biopsie initiale et du fait de n'avoir quasiment pas de cellules vivantes au moment de la chirurgie fait que dans 10 % ou 15 % des cas, ce qui me paraît correspondre à la réalité, on n'arrive jamais à avoir le statut HRD, même encore maintenant.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourtant, dans l'article de 2023, on voit que chez les femmes qui sont mutées BRCA sans avoir le détail HRD+ ou HRD-, il y a aussi un bénéfice du traitement. Je repose ma question. N'y a-t-il pas une perte de chance pour ces femmes qui sont mutées BRCA sans avoir de possibilité de savoir si elles sont HRD+ ou pas ? C'est cela, ma question.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Quand on est BRCA muté, on est par définition HRD.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est l'un ou l'autre. C'est cela ?

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

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Exactement, c'est l'un ou l'autre. Si on est muté BRCA, on peut avoir un score HRD fonctionnel inférieur à 42, donc considéré comme négatif, mais on sera quand même considéré dans le sous-groupe HRD ne serait-ce que parce qu'on est porteur de la mutation génétique.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Parfait, merci beaucoup.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Nous avions discuté de ces résultats au Bureau et nous étions assez favorables à suivre les propositions de Julien, c'est-à-dire de confirmer le SMR important, bien sûr, et de passer à une ASMR III dans le groupe de patientes de l'AMM, c'est-à-dire les patientes HRD+.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. À l'unanimité, vous avez voté pour un SMR important et une ASMR de niveau III.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous l'adoptons comme cela ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui.

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