



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 04 janvier 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.

1. Examen extension d'indication : LYNPARZA 100 - 150 mg (Cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif) ATUp (olaparib) (CT-19971) ASTRAZENECA

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On passe au LYNPARZA dans le cancer du sein de précoce au risque HER2-négatif. La chef de projet va nous présenter le dossier et on a deux rapporteurs internes, Clara Locher et Julien Péron.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer la demande d'extension d'indication LYNPARZA à base d'olaparib en comprimés pelliculés de 100 et 150 mg. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des enzymes poly (ADP-ribose) polymérases (PARP) dans l'indication suivante : en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Cette indication est superposable au libellé de l'extension d'AMM obtenue par le laboratoire le 2 août 2022. Cette demande fait suite à l'octroi d'une autorisation d'accès précoce le 31 mars 2022.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR II dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Concernant la stratégie thérapeutique, je laisserai Monsieur Péron la détailler plus précisément. Je voulais préciser qu'à ce jour, en l'absence de traitement disposant d'une AMM spécifique dans le cancer du sein BRCA muté au stade précoce, ce cancer est pris en charge indépendamment du statut vis-à-vis des gènes BRCA. Pour les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif, une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante est systématiquement indiquée. En cas de maladies résiduelles invasives après chimiothérapie néoadjuvante optimale pour un cancer du sein triple négatif, un traitement adjuvant par capécitabine pourra être proposé hors AMM. Cela ne fait pas encore partie des recommandations de l'ESMO, mais récemment, l'arsenal thérapeutique a été enrichi par l'introduction de l'immunothérapie par pembrolizumab, KEYTRUDA, associé à la chimiothérapie néoadjuvante, puis en monothérapie dans la phase adjuvante.

Les données versées par le laboratoire sont principalement les résultats de l'étude de phase III contrôlée randomisée versus placebo en double aveugle OLYMPIA. Cette étude avait pour objectif de démontrer la supériorité d'un traitement adjuvant par olaparib versus placebo après un traitement local définitif et une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Seuls les patients atteints d'une mutation germinale des gènes BRCA1 ont été inclus dans cette étude et les patients devaient avoir terminé au moins six cycles de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base d'anthracyclines, de taxanes ou les deux. Une chimiothérapie antérieure à base de platine pour un cancer précédent ou en traitement adjuvant ou néoadjuvant pour le cancer du sein était autorisée et les traitements concomitants au traitement de l'étude comprenaient de l'hormonothérapie pour les patientes atteintes d'un cancer RH +.

Le critère de jugement principal était la survie sans maladie invasive et les critères de jugement secondaire hiérarchisés étaient la survie sans maladie à distance et la survie globale. Différentes méthodes de gestion de l'inflation du risque alpha ont été utilisées, comme la hiérarchisation et des critères de répartition et de réallocation du risque alpha. Je laisserai Madame Locher les décrire plus précisément.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide de questionnaires, EORTC, QLQ-C30 et FACIT-Fatigue, mais ils ont été analysés de façon exploratoire et ne sont pas décrits dans l'avis qui vous a été soumis.

Les résultats disponibles sont les mêmes que ceux fournis dans le dossier de demande d'autorisation d'accès précoce. Dans la population ITT et selon l'analyse principale du 27 mars 2020 et après un suivi médian d'environ 2,5 ans, le traitement adjuvant par olaparib a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de survie sans maladie invasive avec un hazard ratio à 0,58. Il a également démontré sa supériorité lors de cette analyse en termes de survie sans maladie à distance avec un hazard ratio à 0,57. À la date de la première analyse intermédiaire, les données de survie globale étaient immatures dans la population ITT selon la seconde analyse intermédiaire réalisée le 12 juillet 2021. Après un suivi médian d'environ 3,5 ans, le traitement adjuvant par olaparib a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de survie globale avec un HCR à 0,68.

Le profil de tolérance est conforme à ce qui a été observé dans les études précédentes. Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe olaparib avec une fréquence de plus de 10 % étaient semblables à ceux précédemment décrits : nausée, fatigue, diarrhée, troubles hématologiques (neutropénie, leucopénie).

Concernant les principaux points de discussion, la population incluse dans l'étude OLYMPIA est hétérogène, notamment en termes de caractéristiques des patients, de statuts vis-à-vis des récepteurs hormonaux et des traitements préalablement administrés. Le profil de tolérance de l'olaparib dans cette étude reste cohérent avec celui qui avait été observé dans les études précédentes. Le surcroît de toxicité par rapport au groupe placebo a été une nouvelle fois mis en évidence.

Concernant le risque important identifié au PGR de syndromes myélodysplasiques et de leucémie aigüe myéloïde, le risque de survenue semble similaire dans les deux groupes, avec deux patients dans le groupe olaparib versus trois patients dans le groupe placebo. Après un temps de suivi limité à 30 jours, le surcroît de risque n'a pas été mis en évidence dans cette étude avec ce temps de suivi limité. Il est à noter que l'étude OLYMPIA a débuté en 2014, soit avant la publication de l'étude des résultats démontrant l'efficacité de la capécitabine pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif présentant une maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante. Cela explique l'absence de comparaison entre l'olaparib et la capécitabine pour le sous-groupe de patients triple négatif. Elle a également débuté avant l'étude dont les résultats ont démontré l'efficacité du pembrolizumab pour le traitement des bassins atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stades précoces avec risques de récurrence traités par pembrolizumab en association et chimiothérapie en phase néoadjuvante, puis poursuivi en monothérapie avec le pembrolizumab poursuivi en monothérapie en phase adjuvante. Là encore, cela

explique l'absence de comparaison entre l'olaparib en association en monothérapie versus le pembrolizumab.

Nous avons sollicité Julien Péron et Clara Locher pour leur expertise et je leur laisse la parole.

M. le Dr PÉRON.- Merci. Beaucoup de choses ont déjà été dites. L'olaparib a déjà un accès précoce dans cette indication depuis mars 2022. J'ai inclus, dans mon rapport, une description extensive de la stratégie de traitement du cancer du sein en situation adjuvante pour les deux sous-types qui nous intéressent ici : les cancers triple négatif et les cancers positifs pour les récepteurs hormonaux. Je vais insister sur la capécitabine. On peut inclure l'hormonothérapie si on est RH +, de la radiothérapie, de la chimiothérapie.

Dans le cancer du sein triple négatif, on fait de la chimiothérapie le plus souvent en situation préopératoire, donc néoadjuvante. Avant que le pembrolizumab arrive, ce qui est tout récent, en l'absence de réponse complète histologique après la chimiothérapie néoadjuvante, il était d'usage de proposer un traitement par capécitabine parce que ce traitement avait démontré, dans un essai de phase III asiatique, une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale. La capécitabine n'avait jamais eu d'AMM dans cette indication. La transposabilité des résultats à la population française était incertaine. Néanmoins, il faut reconnaître que c'était l'usage en France. Pour avoir un ordre d'idée, le hazard ratio dans l'étude asiatique qui évalue la capécitabine pour la survie était de 0,59, donc important et statistiquement significatif.

L'olaparib vient, pour les triples négatifs, en concurrence de la capécitabine. Pour les tumeurs RH +, en plus de l'existence, il vient se rajouter à l'hormonothérapie. La spécificité de la situation est qu'on cible spécifiquement un sous-groupe qui sont les patients avec une mutation germinale de BRCA, ce qui représente environ 5 % des cancers du sein. En effet, l'olaparib est un inhibiteur de PARP déjà utilisé dans plusieurs types de cancers métastatiques qui présentent une prédisposition à l'efficacité de ces inhibiteurs de PARP. Il s'agit du cancer de l'ovaire muté pour BRCA ou présentant un déficit de la recombinaison homologue, le cancer du sein métastatique avec mutation de BRCA, le cancer de la prostate avec mutation de BRCA. Il a également montré une certaine efficacité dans le cancer du pancréas métastatique avec mutation de BRCA.

Il est notable que la réalisation de cette étude a été un défi logistique important. C'est une grosse étude. Il a fallu se mettre en situation d'être capable de connaître le statut de BRCA, qui est pourtant présent chez seulement une minorité des patientes pour être capable de réaliser l'étude. C'est un effort notable qu'il me semble important de signaler.

L'étude OLYMPIA est une grosse étude, 1 836 patientes. Les deux principaux critères d'inclusion :

- Avoir eu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, ce qui n'est pas mal parce que cela permet, notamment dans les tumeurs RH +, de s'assurer qu'on vise une population de patientes d'assez haut risque de récurrence, puisque c'est ce haut risque de récurrence qui explique dans cette indication l'indication posée de chimiothérapie.
- Et être dans une de ces quatre situations :

- Si chimiothérapie adjuvante sur une tumeur triple négative, soit une tumeur de plus de 2 cm, soit un envahissement embryonnaire.
- Si on était en situation adjuvante d'un cancer RH + HER2-négatif, il fallait avoir plus de quatre ganglions axillaires positifs au moment de la chirurgie.
- Si on était dans une situation de chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer du sein triple négatif, il fallait ne pas avoir de réponse complète histologique. C'est clairement le facteur pronostic le plus fort dans cette situation.
- Si on a eu une chimiothérapie néoadjuvante pour un cancer positif pour le récepteur aux hormones, il fallait avoir un score CPS & EG ≥ 3 . Même si il était moins utilisé avant l'arrivée de l'olaparib, cela reste un très bon marqueur pronostic dans cette situation et probablement le meilleur.

En pratique, il y a quatre groupes, c'est une population hétérogène. Dans ces quatre sous-populations qui existent de facto, je trouve que la façon de repérer les patientes à plus haut risque de récurrence, chez qui cela vaut le coup d'essayer d'intensifier le traitement anticancéreux adjuvant, est plutôt maligne et bien faite.

On a déjà parlé des résultats, il y a un bénéfice en survie sans maladie invasive. Le suivi médian est de 3,5 ans. Il y a un bénéfice en survie sans maladie à distance et surtout, il y a un bénéfice en survie globale avec un hazard ratio à 0,68 statistiquement significatif. Cela correspond à 8,1 % de patients décédés dans le groupe olaparib et 11,9 % dans le groupe placebo. On voit que même si c'est statistiquement significatif, le suivi de 3,5 années reste modeste dans cette maladie du cancer du sein en situation adjuvante. D'ailleurs, cela se voit bien sur les courbes de survie globale qui illustrent parfaitement le fait que certes, les courbes s'écartent, mais le suivi est encore insuffisant pour estimer de façon précise le bénéfice réel du traitement par olaparib.

Au niveau de la toxicité, honnêtement, c'est plutôt rassurant. Cela correspond, pour les toxicités sous traitement, au profil de toxicité connue du produit, c'est-à-dire des nausées, des diarrhées et des troubles hématologiques (anémie, neutropénie, leucopénie). Quand on regarde les toxines, la plupart de ces toxicités étaient de faibles grades, résolues au moins partiellement par la diminution des doses. Quand on regarde spécifiquement les événements indésirables de haut grade, c'est surtout de l'anémie et peu d'événements cliniques. Il y avait moins de syndromes myélodysplasiques ou de leucémie aiguë dans le groupe olaparib que dans le groupe placebo, deux et trois patients respectivement. Clairement, le suivi est très court pour avoir une idée de l'impact réel sur le risque syndrome myélodysplasique, mais c'est au moins rassurant.

En conclusion, la démonstration de l'intérêt du produit me semble très bonne à excellente :

- Il y a un bénéfice en survie. L'ampleur de ce bénéfice en survie reste difficile à quantifier du fait de manque de suivi.
- Le prix à payer, c'est une détérioration de la qualité de vie pendant un an sous traitement. C'est objectif.

- A l'arrêt du traitement par olaparib, la qualité de vie revient à la normale.
- Il y a un risque théorique de syndrome myélodysplasiques ou de leucémie aiguë, qui n'est pas démontré.
- Il n'y a même pas de signal défavorable dans les données objectives fournies par l'étude.

Dans les critiques que l'on pourrait faire :

Le bras contrôle pour une sous-partie de la population, c'est-à-dire les patients triples négatifs en non-réponse complète histologique après une chimiothérapie néoadjuvante. C'est une des quatre sous-populations. Dans cette situation, on aurait pu discuter de la capécitabine comme alternative. Comme la capécitabine n'a pas d'AMM dans cette situation et que la preuve vient seulement d'une étude asiatique et que cela correspond à une des sous-populations de l'étude, c'est peut-être acceptable.

Il y a une difficulté pratique, qui ne doit pas entrer en compte dans l'évaluation d'aujourd'hui, qui est celle du pembrolizumab. Maintenant, on fait pembrolizumab néoadjuvant dans les cancers du sein triple négatif en association à la chimiothérapie, pembrolizumab qui doit être continué en phase adjuvante. La question : les patients en cours de chimiothérapie néoadjuvante qui ont une mutation germinale de BRCA, qu'est-ce qu'on va faire ? Mettre de l'olaparib, plus ou moins de pembrolizumab. C'est non élucidé. Les développements sont rigoureusement concomitants, donc on ne peut pas en vouloir à l'étude de ne pas avoir pris en compte cette question. En pratique, les études sont en cours pour essayer de positionner respectivement l'olaparib, le pembrolizumab ou l'association des deux produits dans cette situation.

L'olaparib a un bénéfice cliniquement pertinent. La tolérance est acceptable en regard de l'augmentation de la probabilité de guérison que les résultats suggèrent. Du fait de la difficulté de quantifier le bénéfice en survie, il me semble difficile de retenir l'ASMR II qui est revendiqué. Par contre, je suis favorable à un SMR important et une ASMR III.

Concernant l'ISP revendiqué, j'ai eu besoin de retourner dans les tables pour me positionner. La situation que j'ai identifiée est celle d'un besoin partiellement couvert maladie avec une prévalence faible de gravité importante. Il faut donc considérer un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, ce qui serait le cas, et une amélioration importante dans le parcours de santé ou de vie. Pour moi, il n'y a pas d'ISP puisqu'il n'y a pas d'amélioration dans le parcours de santé ou de vie car le parcours de santé est plus alourdi qu'amélioré du fait des toxicités immédiates sous traitement de l'olaparib.

Je vous remercie.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci Julien. Clara.

M^{me} le D^r LOCHER.- C'est une étude bien conduite. On a une seule étude pour juger de l'efficacité, mais c'est un essai clinique contrôlé et randomisé en double aveugle contre placebo qui a inclus 1 800 patientes. Il y avait un facteur de stratification sur les principaux

facteurs de risque, le statut vis-à-vis des récepteurs hormonaux et le fait que le traitement précédent était donné de façon néoadjuvante ou adjuvante.

Une petite remarque, il y a eu un amendement majeur après 18 mois d'inclusion, de manière à inclure les patientes RH positives, ce qui n'était pas initialement prévu, mais cela n'impacte pas la qualité des résultats. C'est un facteur de stratification qui a été rajouté en cours.

Sur la gestion du risque alpha, trois critères étaient hiérarchisés : la survie sans maladies invasives, la survie sans maladie à distance et la survie globale, testées à différentes dates avec une analyse intermédiaire réalisée lorsque 50 % des patients inclus avaient 50 % du nombre d'événements nécessaires pour avoir une puissance suffisante pour démontrer l'efficacité. Cette multiplicité des analyses est très bien prise en compte, à la fois par la hiérarchisation des critères avec le critère de survie sans maladie à distance utilisé comme critère principal, et pour les deux autres critères, une répartition et une réallocation du risque alpha si les tests étaient statistiquement significatifs.

Les résultats étaient statistiquement significatifs dès l'analyse intermédiaire pour la survie sans maladie invasive et la survie sans maladie à distance. Il a fallu attendre la deuxième analyse pour la survie globale, mais elle manque de maturité. Même s'il y a un minimum de deux ans entre la date de première visite du dernier patient inclus et le data cut off pour l'analyse, il y a un nombre encore relativement important de patients pour lesquels on n'a pas les données de survie au cours des deux premières années. Les motifs qui ont été donnés, c'est que les données sont inconnues sur la survie pour 60 patients dans le bras olaparib parce que les patients ont retiré les consentements. Même avec retrait des consentements, on doit pouvoir obtenir les données sur la mortalité, sauf si le patient s'est complètement opposé à l'utilisation de ces données. Il y a 41 patients dans cette situation dans le groupe placebo. Et des patients pour lesquels on n'a pas encore la donnée après deux ans, 29 patients dans le bras olaparib et 42 patients dans le bras placebo.

Les courbes de survie commencent à se séparer après deux ans de *follow-up*. Cela donne envie d'attendre pour en savoir plus et qu'il y ait une mise à jour, comme cela est prévu au protocole, à 10 et 15 ans. On attend cette mise à jour parce que pour l'instant, on est en situation adjuvante, donc on a un nombre de décès relativement faible, avec 8 % dans le bras olaparib et 12 % dans le bras placebo.

Le profil de sécurité, on en a déjà parlé.

En conclusion, c'est un essai bien conduit avec une stratégie visant à maîtriser risque alpha qui est adapté et une réduction des risques de rechute, à la fois locorégionale et à distance, et une amélioration de la survie globale qui doit être actualisée avec un suivi plus important.

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- Merci Clara. Il n'y a pas de contribution. La parole est à Étienne.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- Merci beaucoup pour vos rapports. J'ai une remarque et une question pour Julien et Clémence. Si les patients qui développent des anémies sous inhibiteurs de PARP, ils ont systématiquement un myélogramme avec caryotype et recherche d'une hémato-poïèse clonale ou d'un syndrome myélodysplasique. Il commence à y avoir des données qui s'accumulent. Je vous avais déjà parlé, dans un dossier antérieur, de la méta-

analyse de toxicité menée par l'OMS, qui avait montré un odd ratio de quasiment trois pour développer un syndrome myélodysplasique et une leucémie myéloïde. C'était une méta-analyse de tous les essais randomisés des inhibiteurs de PARP.

Plus récemment, il y a eu la publication qui a regroupé les données des systèmes de pharmacovigilance de la FDA et de l'EMA, le système EUDRAVIGILANCE. Il a retrouvé des effets secondaires rapportés par 16 710 patients qui recevaient des inhibiteurs de PARP. Le nombre de sujets pour lesquels un syndrome myélodysplasique ou de leucémie aiguë a été rapporté est beaucoup plus important que celui qui était rapporté dans les études, quasiment 3 % des malades. 349 *adverse events* sont rapportés avec une médiane de survenue assez tôt, entre 7 et 12 mois de médiane de survenue. Cela peut se caractériser par une simple anémie, pas forcément très importante. J'ai toujours cette petite inquiétude sur cette classe parce qu'il y a un NT de 26 patients sur la mortalité globale. Du coup, cela fait un MNT pour fabriquer un syndrome myélodysplasique assez proche. Je pense qu'il faut garder ce *warning* de vigilance pour que les patients qui développent des cytopénies soient particulièrement surveillés.

M. le D^r PÉRON.- Je te rejoins sur la vigilance, Étienne. La spécificité de cette population par rapport à la grosse population des patients sous inhibiteurs de PARP représentés par les patientes avec des cancers de l'ovaire. Ce sont des patientes beaucoup plus jeunes qui ont eu moins de lignes de carboplatine ou d'alkylant avant. Sachant que dans le cancer de l'ovaire, j'avais vu des données – je connais peut-être moins bien que toi l'ensemble de la littérature sur le sujet – des données qui montraient qu'il y avait moins de syndromes myélodysplasiques quand les inhibiteurs de PARP étaient utilisés en première ligne du cancer de l'ovaire par rapport aux lignes ultérieures, avec comme supposition que la préexposition à de multiples lignes de carboplatine, alkylant en général pouvait faire le lit de la toxicité médullaire des inhibiteurs de PARP. Dans cette population, il y a un rationnel défendable pour espérer qu'il y ait moins de problèmes puisque patientes plus jeunes, puisque patientes moins pré-exposées aux alkylants. À vérifier.

En pratique, est-ce que toutes les patientes qui ont une anémie ont un myélogramme ? La recommandation existe. Je ne suis pas sûr du tout que ce soit systématique et c'est probablement hétérogène d'un centre à l'autre selon l'accessibilité de l'hématologue. Le bureau de consultation en face du mien, c'est celui de l'hématologue, c'est plus simple que s'il faut changer d'hôpital.

M. le D^r LENGUINÉ, pour la HAS.- Cela semble plus fréquent que rapporté au sein des essais.

M^{me} D^r BASSE.- Je me souviens que tu m'avais posé la même question. En pratique, non, on ne fait pas de myélogramme. Si l'anémie est légère, on n'ira pas chercher ce qu'il se passe. Par contre, comment faire pour que ce point de vigilance puisse être mis en pratique ? Je ne suis sûre que la CT peut rajouter quelque chose. En cas d'anémie persistante, est-ce qu'on encourage à explorer le plan hématologique éventuellement ? Je ne sais pas si ce sont des choses qu'on peut mettre parce que c'est un commentaire pertinent, mais en pratique, on ne fera pas de myélogramme aux femmes tant que c'est bien toléré, léger. On ne saura pas si on passe à côté d'une potentielle toxicité à moyen terme, c'est vrai.

M. le D^r PÉRON.- Je rejoins sur le fait qu'il y a probablement une vigilance encore plus importante à avoir chez ces patientes avec des maladies qui ont de grandes chances d'être

guéries que de leur coller une autre maladie potentiellement mortelle, c'est un autre sujet que des patientes à des stades plus avancés et palliatifs de la maladie.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Pour le coup, ce n'est pas curable, le syndrome myélodysplasique.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Ma seule remarque est la suivante, tout ce que vous venez de discuter n'est pas en faveur d'une ASMR IV, une ASMR II sûrement pas, une ASMR III, c'est ce qui est envisagé. On est plutôt dans une ASMR IV. Qu'est-ce que vous en pensez ?

M. le D^r PÉRON.- Il faut rappeler qu'il y a un bénéfice en survie globale. Il n'y a pas de données en faveur d'un surrisque du syndrome myélodysplasique, il est théorique. Il faut quand même féliciter la qualité de l'étude dans une population loin d'être évidente. On pensait ne pas être capable de faire cette étude, qui demande de connaître le statut BRCA des patientes. Après la fin de la chimiothérapie néoadjuvante au moment où l'étude a été faite, les délais pour avoir un résultat de BRCA germinale, c'était un an et demi en France. Il y avait quelques exceptions, notamment l'Institut Curie représenté ici, mais il y a un effort colossal pour faire une étude bien faite d'un bon niveau de démonstration qui est à valoriser.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Sylvie Castaigne.

M^{me} le D^r CASTAIGNE, pour la HAS.- C'était pour dire que c'est le privilège de l'âge, mais je me souviens que dans mon expérience d'hématologue, le cancer du sein a toujours été parmi les terrains qui développaient éventuellement des myélodysplasies ou des leucémies aiguës myéloïdes. Cela faisait partie des personnes à risque. Est-ce que c'était lié au fait qu'il y avait un cancer du sein après plus souvent une hémopathie maligne ? Est-ce que c'était lié au traitement reçu ? Avec plusieurs traitements, je me souviens qu'il y a longtemps, quand les cancers du sein recevaient de la mitoxantrone, elles développaient ensuite des hémopathies malines plus fréquemment. Il y a une grosse littérature sur ce sujet. La question que je me posais, c'est : Est-ce que ce que l'on observe avec l'olaparib est spécial à l'olaparib ou est spécial au terrain et aux chimiothérapies déjà reçues ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Dans la méta-analyse, ils ont comparé les bras PARP et les bras contrôles. Il y avait les mêmes patients dans les bras contrôles. Les 31 essais randomisés ont été analysés comme cela. Comme dit Julien, en effet, il y a différents types de populations. Cela ne va pas le risque spécifique pour cette population-là. Il n'y a pas trop de doutes sur le fait que c'est un risque bien établi.

M. le D^r PÉRON.- Je regardais comment cela a été écrit dans les RCP.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour l'instant, il y a deux patientes dans le groupe olaparib et trois patientes dans le groupe placebo, mais le recul est certainement insuffisant.

M. le D^r PÉRON.- Ce qui est dit dans les RCP : si un SMD ou une LAM est suspecté, il faut aller voir un hématologue pour faire un prélèvement de moelle osseuse.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Quand on a une anémie arégénérative, en pratique, on peut suspecter un SMD.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il est possible de mettre un warning dans le dossier que vous soumettez à Étienne.

S'il n'y a plus questions ou de commentaires, nous allons voter. Nous étions favorables à la proposition de Julien : ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 19 votants : 19 voix contre l'ISP, 19 voix pour un SMR important, 17 voix pour une ASMR III et 2 voix pour une ASMR IV.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- C'est un SMR important, une ASMR III et pas d'ISP.

Une chef de projet, pour la HAS.- J'ai bien noté le souhait de la commission de rappeler l'importance du suivi, en particulier sur le plan hématologique des patientes. Est-ce qu'une forte annulation comme celle-ci vous conviendrait ? Par ailleurs, est-ce que vous souhaitez qu'on explicite dans l'avis le fait qu'on ne peut pas positionner l'utilisation de olaparib versus pembrolizumab du fait des développements concomitants et de spécialités.

M. le D^r PÉRON.- Cela me paraît sage.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Cela me paraît logique. Je ne sais pas si Étienne nous a quittés quelques instants. Je vous propose de le renvoyer et de le soumettre à Étienne et Julien, de manière à ce qu'ils soient d'accord tous les deux.

Une chef de projet, pour la HAS.- D'accord. Merci beaucoup.