



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.

## 1. LYNPARZA - Examen - Réévaluation SMR et ASMR

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Nous passons maintenant toujours à l'olaparib, mais en monothérapie en entretien.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Je vais vous présenter cette fois la réévaluation. Vous voyez qu'on se situe à peu près dans la même indication. Les deux différences principales, c'est que nous sommes ici uniquement en monothérapie, et cette fois, ce ne sont plus les patientes HRD, ce sont uniquement les patientes avec mutation BRCA1 et 2, et cette fois, c'est une première ligne uniquement avec chimiothérapie à base de platine, donc ce n'est plus associé au bévacizumab par rapport à la dernière fois. C'est à peu près la même chose que le dossier précédent, il y avait initialement un SMR important et une ASMR IV. Le laboratoire demande le passage de ce niveau IV au niveau III.

De la même manière, je vais vous rappeler les données dont vous disposez lors de l'évaluation initiale. C'est l'étude SOLO-1, une phase 3 randomisée en double aveugle versus placebo, olaparib monothérapie versus placebo, de supériorité, avec la même hiérarchie des critères de jugement : la survie sans progression selon l'investigateur, la survie jusqu'à deuxième progression et enfin, la survie globale.

Lors de votre avis initial, vous aviez une supériorité démontrée en survie sans progression dans la population de l'étude, qui est montrée ici et vous aviez également une supériorité démontrée en survie jusqu'à deuxième progression. Était planifiée à l'époque une seule analyse intermédiaire de survie globale, qui était non-significative.

Au final, sur la base de cette étude de phase 3 randomisée en double aveugle avec supériorité démontrée en PFS, en PFS2, sans supériorité démontrée en survie globale lors de l'analyse intermédiaire, avec des données d'ATU dont vous ne pouviez tirer aucune conclusion, vous aviez attribué à l'olaparib en monothérapie un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie.

Aujourd'hui, vous allez avoir à votre disposition pour cette réévaluation une analyse dite administrative et descriptive de la survie globale sur laquelle je vais revenir un peu plus en détail, ainsi que des données d'une étude de cohorte et le rapport final d'ATU dont vous ne pourrez pas non plus tirer de conclusion formelle. Ce qui est important pour votre discussion, c'est de savoir qu'il y a eu un changement du plan d'analyse statistique depuis votre avis initial, c'est-à-dire quelque chose qui a été fait post hoc. Comme je vous l'ai dit, lors de l'avis initial, il y avait une seule analyse intermédiaire qui était prévue, c'est celle qui avait été effectuée et qui était non significative et normalement, l'analyse suivante devait être l'analyse finale de survie globale.

En février 2022, il y a eu une modification du plan d'analyse statistique pour introduire les données que vous allez avoir aujourd'hui, c'est-à-dire une analyse dite administrative et descriptive de la survie globale qui a été réalisée 7 ans après la dernière randomisation, donc la dernière patiente randomisée dans l'étude.

Il y a aussi eu la création d'une deuxième analyse intermédiaire qui aura lieu et qui sera faite quand auront lieu 210 événements décès pour la survie globale, ce qui nous donne finalement trois analyses non terminales pour cette étude. La première a déjà été effectuée, c'est donc la première analyse intermédiaire, qui était non significative. La deuxième, c'est celle que vous allez voir aujourd'hui, cette analyse dite administrative et descriptive. Enfin, la troisième, c'est cette seconde analyse intermédiaire qui est planifiée.

Le problème de toutes ces analyses, et cela va notamment impacter votre interprétation des résultats qui vous sont fournis aujourd'hui, c'est l'inflation du risque alpha. L'inflation du risque alpha, donc le risque d'augmenter la découverte faussement positive, cela peut concerner les critères de jugement multiples, donc dans cette étude, cela a bien été pris en compte par la hiérarchisation que je vous ai présentée au début, avec PFS en premier, PFS2 et OS.

Quand il y a des analyses intermédiaires, c'est pris en compte avec des seuils de significativité. Il existe plusieurs techniques. La première est de considérer un seuil fixe de le déterminer à l'avance et de dire « ce sera mon seuil pour la significativité ». La deuxième possibilité, c'est d'utiliser des seuils variables en fonction de la quantité d'informations et donc du nombre d'événements avec différentes méthodes statistiques pour calculer cela.

Le choix du laboratoire pour ces analyses a été, pour l'analyse dite administrative et descriptive que vous allez voir aujourd'hui, d'utiliser un seuil fixe. C'est le laboratoire qui a fixé lui-même ce seuil. Par contre, pour la deuxième analyse intermédiaire, celle qui sera effectuée quand il y aura 206 décès, ce sera la deuxième méthode, c'est-à-dire un seuil, une technique qui prendra en compte la quantité d'événements.

Pourquoi fait-on tout cela ? Vous connaissez l'inflation du risque alpha. Plus on fait de tests, plus on a de chances de conclure à tort. Globalement, ici, vous voyez que si on fait 5 tests sans ajuster, on a un taux de faux positif de 20 %. On a un risque de conclure à une différence alors qu'elle n'existe pas qui est de 20 % alors qu'habituellement, c'est 5 %.

Si on regarde les résultats dont vous allez disposer aujourd'hui, sur cette analyse dite administrative et descriptive de survie globale, le p est supérieur au seuil fixe fixé par le laboratoire donc la conclusion est assez simple, on est non significatif et donc méthodologiquement, rendez-vous à la prochaine analyse intermédiaire.

Néanmoins, le hazard ratio associé est celui-là. Pour autant, il ne doit pas être considéré comme statistiquement significatif. Il le serait si c'était une analyse unique avec un taux alpha à 5 %. Considérer que ce résultat est statistiquement significatif, cela veut dire ne pas prendre en compte les différentes méthodes qui ont été faites justement pour limiter l'inflation du risque alpha et avec trois analyses, vous voyez qu'on arrive à un risque d'erreur globale de 14 %.

Au total, aujourd'hui, les données dont vous disposez, qui sont dans le document préparatoire, c'est cette analyse dite administrative et descriptive de survie globale. Bien que l'estimation du hazard ratio et son intervalle de confiance ne contiennent pas 1, la significativité statistique formelle de ce résultat n'est pas démontrée et il y a donc un risque de conclure à tort en considérant que c'est statistiquement significatif qui est de 14 %.

C'est lié au choix du laboratoire, mais le laboratoire a également prévu une prochaine analyse intermédiaire, et il y aura éventuellement l'analyse finale qui permettra de conclure formellement.

En termes de qualité de vie, il n'y a pas de données complémentaires. Les données de tolérance sont similaires à celles qui étaient mises en avant dans l'avis initial avec, toujours pareil, la surveillance des événements de type myélodysplasie et leucémie et les études observationnelles dont on ne peut tirer aucune conclusion formelle.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** L'association de patients, c'est exactement le même rapport, Catherine ?

**Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.-** Oui, c'est la même contribution que la précédente.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Nous la prendrons en compte, mais nous n'allons pas recommencer. Sylvie et Julien ?

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Cela va être beaucoup plus court que le rapport précédent puisque c'est globalement le même contexte. Vous l'avez compris on est ici dans un essai qui était dédié aux patientes avec mutation BRCA, qui représentent 25 % et donc la moitié de la population HRD évaluée prudemment, et il n'y a pas le Olévacizumab, donc cette fois on compare en maintenance olaparib versus placebo. Les résultats sont très bons en survie sans progression, avec une ampleur d'effet majeure, également en survie jusqu'à la deuxième progression, qui était le deuxième critère hiérarchisé.

En survie globale, inutile de le répéter, il y a une ampleur d'effet qui est très bonne, mais ce n'est pas statistiquement significatif selon le seuil prédéfini par l'industriel. C'est très favorable, mais non statistiquement significatif.

Je donne une petite information en plus. Il y avait, de façon documentée, 44 % des patientes du groupe placebo qui ont reçu un inhibiteur de PARP en ligne ultérieure, ce qui du coup est une donnée qui aurait plutôt tendance à amenuiser le bénéfice constaté en survie globale. C'est un argument en plus en faveur d'un effet d'olaparib sur la survie globale, évidemment un argument très extrapolateur.

Pour la tolérance, parce que c'est un motif de vigilance particulière, je vais reparler des myélodysplasies et des leucémies myéloïdes aiguës, qui étaient rapportées chez 4 patientes du bras olaparib, une seule patiente du bras placebo. Cette fois-ci, numériquement, il y en a plus dans le bras olaparib, contrairement aux données présentées avec l'étude PAOLA, mais cela reste des petits chiffres et probablement compatibles avec le hasard donc je ne dirais pas que c'est un signal d'alarme, même si cela reste un signal de vigilance.

Vous voyez que les conclusions sont que c'est toujours un essai randomisé, de méthodologie robuste, bien fait. Cette fois-ci, on n'a pas le problème de l'analyse en sous-groupe parce qu'on est dans l'analyse pleine et entière des patientes incluses dans l'étude. On a, comme tout à l'heure, un bénéfice majeur et confirmé en survie sans progression.

On a l'impression de voir un bénéfice en survie globale, mais sans démonstration formelle, et ceci malgré le cross-over. On a des données de tolérance qui ne sont pas parfaites, mais qui

restent acceptables, et personnellement, même si nous pourrions discuter de la limite méthodologique, l'histoire globale que racontent les inhibiteurs de PARP dans le cancer ovarien fait que je serais personnellement mal à l'aise de différencier l'indication avec bévacizumab par rapport à l'indication sans bévacizumab parce que ce serait une façon de privilégier l'association avec bévacizumab.

Comme je ne suis personnellement pas convaincu à 100 % que le bévacizumab ait encore un intérêt résiduel dans ce contexte, en tout cas chez toutes les malades, je serais gêné par le fait de différencier la valorisation de ce dossier. Néanmoins, la limite méthodologique est valable.

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

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Le chef de projet a déjà pratiquement tout dit. Je voulais juste insister sur le fait que c'est le laboratoire qui s'est mis dans cette situation un peu étrange puisqu'il a choisi un seuil qui est même en deçà de celui qui est habituellement choisi par la méthode de Haybittle et Peto, qui est 10 fois plus petit. C'est lui qui s'est mis dans cette situation.

En plus, je voudrais vous rappeler qu'il a appelé cela une analyse descriptive, ce qui fait que l'idée même de faire un test et de l'inférence statistique sur une analyse descriptive n'a pas de sens, à mon avis. Quand on décrit, on ne fait pas d'inférence statistique donc on n'a pas à faire de test. Je ne sais pas si vous l'aviez relevé, mais moi je trouve cela absurde. Je comprends tout à fait ce que vient de dire Julien sur un plan clinique.

En plus, j'ai trouvé une comparaison indirecte. Je reviens toujours sur les BRCA positifs. On est d'accord que les HRD+ sont une population plus large, mais ils sont quand même dedans. Dans cette comparaison indirecte, il n'y avait pas de différence entre l'olaparib seul ou avec bévacizumab.

D'une part, cela me pose question, même si c'est indirect, de se positionner différemment selon qu'on soit en monothérapie ou avec bévacizumab dans une population qui me semble quand même très proche. Même si le HRD+ est plus importante, je ne suis pas certaine d'avoir vu passer un test d'interaction en fonction du BRCA dans l'essai précédent.

Je voulais savoir si n'y avait pas eu un souci d'avoir fait ces essais contre placebo. Cela m'a interloqué de mesurer des effets contre placebo dans des populations où on a une association ou une monothérapie qui fonctionne. Ça, c'était pour Julien.

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Pour information, avant l'arrivée des inhibiteurs de PARP, la majorité de la planète n'avait pas retenu le bévacizumab comme justifiant une prise en charge par les différentes solidarités nationales dans cette indication.

Du coup, le fait de faire un essai contre placebo alors que bévacizumab existait par ailleurs suivait une certaine éthique. En réalité, l'essai le plus valable à mon sens aurait été de faire contre placebo quoi qu'il arrive et de mettre le bévacizumab au choix de l'investigateur, puisque cela correspondait à la pratique en France, puisqu'en France on avait le choix de faire ou de ne pas faire le bévacizumab.

Je n'ai pas de problème éthique personnel au fait qu'il n'y ait pas eu de bévacizumab dans l'essai SOLO-1, puisque la majorité de la planète, incluant les pays développés, ne le faisait pas.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Je me demandais si cela ne contribuait pas à avoir un effet plus important. C'est plus facile de montrer un bénéfice en survie versus placebo que versus un traitement actif.

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Oui.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Sauf si on pense que le bévacizumab ne fait rien mais alors c'est un autre problème.

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Il améliore la survie sans progression dans une ampleur d'effet qui est très différente de celle de l'olaparib. Améliore-t-il la survie globale ? Ce n'est clairement pas démontré. On peut l'espérer chez les malades qui sont au plus haut risque, donc les stades IV et les maladies jamais résécables.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Serge ?

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Julien, je voulais savoir tes commentaires parce que j'ai été interpellé par l'allure bizarre de la courbe de survie globale. Cela commence à s'écarter vers 12-18 mois, puis à nouveau cela se rapproche alors qu'il y a encore un nombre de patients, quand on regarde sous l'abscisse, qui est assez conséquent.

Après, cela se réécarter avec d'ailleurs un nombre de patients beaucoup plus faible puisqu'on est en fin de courbe de Kaplan-Meier. Je ne comprends pas bien cette courbe. Est-ce que cela veut dire que le bénéfice n'est pas proportionnel ? Je ne me rappelle plus quel est le terme technique.

Dans cette courbe un peu biphase, où vont intervenir les cross-overs ? Est-ce au moment où les courbes se rapprochent ou est-ce qu'il y a eu des cross-overs un peu partout ?

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Je dirais non pour les cross-overs puisque par définition, pour avoir un cross-over, il faut, par rapport au début de la maintenance, avoir rechuté au moins 6 mois après, donc disons à 1 an en moyenne, et avoir eu 6 mois de chimiothérapie, éventuellement une deuxième chirurgie. Ensuite, on est éligible à une maintenance en deuxième ligne par inhibiteur de PARP. Cela veut dire que le début des cross-overs peut intervenir à partir de 18 ou 24 mois. Tu me diras, c'est vrai que cela correspond au premier écart des courbes.

Après, je suis en difficulté, je ne peux pas micro-interpréter ces courbes. Si je veux complètement extrapoler, je peux dire que j'ai l'impression qu'il y a des patientes qui ont des maladies qui résistent à tout, qui résistent à la chimiothérapie, qui résistent du coup aux inhibiteurs de PARP et que du coup, chez elles, quoi qu'on fasse, cela ne change pas le décès, mais c'est complètement de l'élucubration plutôt que de l'analyse.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Cela voudrait dire que le vrai bénéfice commence à 42 mois ?

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Moi, je pense que c'est lié aussi au fait qu'on compare deux stratégies, qui consistent à ne pas donner d'emblée ou à donner ce médicament, mais ils ont eu d'autres traitements après. C'est le cumul de ce qu'on leur donne quand ils progressent qui modifie les courbes de survie, je pense. C'est toujours la difficulté d'interprétation de ces courbes. Non ?

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** C'est sûr.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Ceux qui étaient dans le bras placebo ont reçu autre chose ou pas. Non ?

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Si on m'avait demandé à l'avance « ce traitement a entraîné la survie globale, à quoi vont ressembler les courbes ? », je n'aurais pas dessiné celles-là. Ce serait me rattraper aux branches que d'essayer de donner des explications concrètes à l'observation de ces courbes de survie. Il n'y en a pas.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Jean-Christophe ?

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Je ne comprends pas bien pourquoi on nous demande éventuellement de changer le niveau d'ASMR étant donné que cette deuxième analyse est finalement négative, peut-être du fait de l'extrémisme du statisticien du laboratoire. Par contre, n'est-il pas opportun d'attendre la troisième analyse ? Là, nous n'avons pas de raison de changer notre évaluation. Qu'en pensez-vous ?

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** C'est ce que je disais, je comprends tout à fait ce positionnement, il ne me choque pas, mais je suis personnellement embêté par le fait de donner l'impression de valoriser mieux l'association avec bévacizumab que la monothérapie.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Reposons notre décision sur des faits et non pas sur des impressions, mon cher Julien. Non ?

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Cela reste la même molécule dans la même indication.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Non, puisque tu as dit qu'il y avait des BRCA+ qui sont HRD-.

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** Non, il y a des HRD qui sont BRCA-. Par contre, par définition, si on est BRCA+, on devient éligible à l'association olaparib-bévacizumab.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Simplement, Julien, si j'ai bien compris, en fait il faut qu'il y ait deux voies qui soient altérées, une première avec le traitement et l'autre qui l'est déjà, soit par la mutation soit par l'instabilité. C'est ce que cela voulait dire ?

**M. le Dr PERON, membre de la CT.-** C'est cela, en sachant que la mutation entraîne une instabilité. Il y a évidemment quelques défauts du test qui font que cela existe, les patientes BRCA mutées qui se retrouvent avec un test fonctionnel négatif. C'est rare, mais cela existe. Celles-ci, comme on ne sait pas trop comment les interpréter, pour éviter la perte de chance, on les considère comme des HRD.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Pour réagir sur ce qu'a dit Monsieur Mercier, une solution pourra être d'évoquer ces différentes stratégies, donc monothérapie et association au bévacizumab, dans la place dans la stratégie plutôt que d'essayer de le rattraper par l'ASMR. Il y aura peut-être une partie rédaction dans la place dans la stratégie pour justement dire qu'on n'a pas de comparaison face à face ou même indirecte entre la monothérapie et l'association au bévacizumab.

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Si, il y a une comparaison indirecte. J'ai trouvé une publication de 2021. Elle n'est pas dans le dossier.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Que dit-elle ?

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Elle dit que c'est la même chose.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Écoutez, je vous propose de voter entre le maintien et le non-maintien. Je crois que vous avez entendu les arguments. Nous n'avons pas plus.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Mme LUZIO, pour la HAS.-** Vous étiez 22 votants. Sauf erreur de ma part, il y avait 21 voix pour le maintien et 1 voix contre.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Très bien. L'adoptons-nous comme cela, avec la proposition du chef de projet dans la rédaction ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Moi, cela me va.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Très bien, merci à vous.

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