



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 septembre 2023

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen pré-AMM première demande : JEMPERLI (patientes adultes atteintes de cancer de l'endomètre) (CT AP-250) LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à JEMPERLI qui va nous être présenté par la chef de projet, avec deux contributions d'association, Patients en réseau et IMAGYN, et deux rapporteurs, Julien Péron et Clara Locher.

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

Une chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais vous présenter le dossier d'accès précoce pré-AMM de JEMPERLI. JEMPERLI a pour dénomination commune internationale le dostarlimab. Ce médicament n'ayant pas encore reçu d'AMM dans l'indication revendiquée par le laboratoire, l'ANSM a dû rendre un avis DR qui est revenu positif dans l'indication suivante : « JEMPERLI est indiquée en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique ».

Il est à noter qu'une demande d'AMM est en cours dans la sous-population dMMR et que le laboratoire a prévu de déposer un dossier AMM dans la population entière de l'accès précoce au deuxième trimestre 2024.

Au niveau de la stratégie thérapeutique, en première ligne de traitement des cancers de l'endomètre métastatique ou en rechute, deux alternatives thérapeutiques sont possibles :

- l'hormonothérapie chez les patientes avec une tumeur de bas grade peu évolutive ;
- la chimiothérapie associant carboplatine/paclitaxel.

Les données fournies par le laboratoire s'appuient sur l'essai RUBY, une étude de phase III randomisée en double aveugle, qui compare l'effet de l'association dostarlimab à la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel au placebo associé à cette chimiothérapie chez 494 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé ou en première récurrence.

Les critères de jugement principaux étaient la survie sans progression, qui est un critère hiérarchisé, et la survie globale. L'évaluation de la survie sans progression a d'abord été effectuée chez les patientes dMMR, puis dans la population ITT. Le dostarlimab a montré sa supériorité par rapport au placebo dans ces deux populations. La supériorité du dostarlimab n'a pas été démontrée dans la survie globale. Les données de qualité de vie sont exploratoires et au niveau des événements indésirables, il y a eu plus d'événements indésirables d'origine immunologique avec le dostarlimab et plus d'événements indésirables graves et de grades ≥ 3 , avec notamment plus d'événements indésirables d'origine immunologique qui ont été rapportés.

Au niveau du plan de développement de JEMPERLI dans le traitement des cancers de l'endomètre avancé, les résultats finaux de l'étude RUBY, qui est un essai randomisé de phase III, sont prévus en 2025.

Pour le PUTRD, les critères d'éligibilité et d'inéligibilité sont conformes à l'indication retenue. Les variables d'efficacité à recueillir seront le temps jusqu'à l'arrêt du traitement et la survie globale.

Je laisse la parole aux deux experts internes que nous avons sollicités, le Docteur Locher et le Docteur Péron.

M. le P^r COCHAT, Président.- D'abord la présentation des contributions de patients.

M^{me} SIMONIN.- Je vais vous présenter les deux contributions.

La première, c'est IMAGYN, association agréée de femmes ayant un cancer gynécologique. L'impact de la maladie sur les patients au stade avancé de la maladie, maladie qui est souvent découverte très tard, est selon l'échelle de gravité :

- Au stade 5 avec hospitalisations répétées, voire plusieurs mois à l'hôpital et en HAD, des douleurs physiques et psychiques, une perte de poids importante, la vie affective et sexuelle totalement impactée.
- Au stade 4, arrêt de la vie professionnelle, incapacité de travail, donc problème financier avec impact psychologique car pas de traitement réellement efficace.
- Au stade 3, arrêt de la vie sociale, incapacité de se déplacer.
- Au stade 2, durée souvent longues des séances de chimiothérapie et de nombreux effets secondaires.

Quels sont les impacts sur les aidants ? Cela a un impact sur la vie professionnelle et quotidienne au stade 5, avec une diminution du temps de travail des aidants, plus de vie sociale et de loisirs. Au stade 4, un impact psychologique difficile, avec de la fatigue et un impact financier majeur, notamment une diminution du temps de travail pour les aidants. Ils deviennent aides à domicile souvent, des trajets domicile hôpital parfois en taxi et trains, et des médicaments non remboursés.

Quels sont les traitements actuels ? Ils décrivent les traitements (paclitaxel et cisplatine), les soins palliatifs, les soins de support (soutien psychologique), pas d'efficacité au long cours de ces traitements. Ils parlent aussi des avantages qui sont peu nombreux. La chimiothérapie, sauf pour le confort relatif au stade avancé de la maladie, ne procure qu'un répit de quelques mois et rechute aussitôt avec aucune autre solution.

Les effets des traitements disponibles, ce sont des effets secondaires importants :

- perte de poids ;
- immunité déficiente ;
- nombreux bilans sanguins et prises de sang ;

- fatigue et incapacité à vivre normalement entre les séances de chimiothérapie ;
- alopecie avec un impact sur l'image corporelle ;
- des séances de traitement longues et une efficacité minime.

Quelles sont les attentes de ce nouveau traitement ? : L'efficacité au stade avancé de la maladie. L'indication répond aux besoins thérapeutiques urgents des patientes concernées qui n'ont pas d'autres alternatives.

Quelles sont les principales améliorations constatées par rapport au traitement actuel ? :

- amélioration de l'état de santé de façon spectaculaire et rapide ;
- diminution et stabilité d'une tumeur pour une proportion importante de patientes ;
- peu d'effets secondaires liés à l'administration du médicament ;
- retour à une vie active professionnelle et sociale possible pour certaines patientes ;
- peu d'effets secondaires en comparaison avec la chimiothérapie sans autre traitement ;
- amélioration de la qualité de vie des proches.

Il n'y a pas d'inconvénients rapportés.

En synthèse, elles voudraient l'accès à ce traitement pour la maladie de stade 4, parce qu'autrement, la maladie est systématiquement mortelle.

La deuxième association, c'est Patients en réseau que vous connaissez déjà. Elle n'est pas agréée. Elle a déclaré ses liens d'intérêts. Contrairement à l'autre association, ils disent que c'est une maladie qui est découverte à un stade précoce en raison des métrorragies. Elles comptent sur ce médicament en maintenance pour retrouver une bonne qualité de vie.

Il serait utile d'accompagner les patientes dans leur quotidien en proposant aussi des soins de support à mettre en œuvre rapidement dès le diagnostic et de mettre en place une éducation thérapeutique pour une meilleure connaissance des effets secondaires, notamment les risques auto-immuns qui sont gérés à l'heure actuelle d'après cette association, puisque les problèmes immunitaires liés à l'immunothérapie sont bien connus par les prescripteurs et sont gérés précocement. Il faudrait, d'après cette association, que les médecins généralistes soient formés pour identifier ces effets secondaires.

Après, il y a des verbatims sur la maladie, je ne vais pas y revenir.

Je vais à la synthèse parce que ça reprend à peu près les mêmes choses que l'autre association. Ils aimeraient avoir une alternative thérapeutique avec une immunothérapie et avoir un accès précoce à ce traitement. Ils appuient sur le fait que sur la chimiothérapie, c'est une perfusion qui dure cinq ou six heures, alors que là, c'est une perfusion de 30 minutes toutes les 6 semaines qui permet d'avoir une meilleure qualité de vie entre les cycles par rapport à l'administration de la chimiothérapie.

Je vous remercie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Julien.

M. le D^r PERON.- Merci. Nous allons parler du dostarlimab. Ce n'est pas l'immunothérapie que nous avons le plus vu passer dans les différents dossiers, mais cela reste une immunothérapie de type anti-PD1, à rapprocher du pembrolizumab, nivolumab et d'autres types d'immunothérapie de même classe. L'indication, c'est le cancer de l'endomètre au stade non curatif avancé ou récidivant. Pour simplifier les choses, nous allons considérer que l'on évalue ici une indication de première ligne.

Je vais noter d'emblée l'originalité de la stratégie de commercialisation du médicament parce qu'il me semble que c'est ce qui pourra amener des discussions. L'indication revendiquée par l'accès précoce, ce sont toutes les patientes, quel que soit leur statut biologique, leur statut biologique pour l'instabilité des microsatellites. Or, une AMM a été demandée qui n'a pas été encore obtenue car on est accès précoce pré-AMM, mais l'AMM a été revendiquée dans un premier temps uniquement chez 25 % environ des patientes qui sont les patientes dont les tumeurs ont une déficience du système de réparation de la dMMR, une *mismatch repair*, les MSI.

L'accès précoce est quatre fois plus large que la demande AMM. Si nous l'accordons comme ça, on va se retrouver, si toute la stratégie de commercialisation se passe comme espérée par le laboratoire, dans une situation particulière où nous aurons une AMM dans un petit sous-groupe de notre accès précoce discuté aujourd'hui.

Venons-en à la maladie, le cancer endomètre. Une très grande majorité des diagnostics sont réalisés à des stades précoces, mais du fait de la très grande fréquence de cette maladie et du risque de récurrence, un certain nombre de patients récidiveront et atteindront un stade considéré comme non curatif, soit métastatique, soit récidivant en zone déjà opérée et déjà irradiée.

On peut parfois utiliser la chimiothérapie en situation adjuvante dans les maladies à haut risque, donc un certain nombre des patientes arrivera en première ligne de traitement de stade avancé, avec déjà une histoire de chimiothérapie réalisée au stade adjuvant.

Comme je vous l'ai déjà dit, 25 % de la population présente une déficience du système de réparation de la dMMR avec *a priori* pas de rôle pronostique, cela peut être un peu discuté sur les études. Mais si on fait la synthèse, pas de rôle pronostique. Il faut savoir que cette instabilité des microsatellites a déjà été associée à une efficacité accrue de l'immunothérapie, à la fois pour raisons théoriques que je ne détaillerai pas et a conduit à une AMM européenne dans plusieurs types de cancers, dont l'endomètre, l'estomac, le côlon, et une AMM américaine agnostique du type de cancers primitifs.

Au niveau de la stratégie de traitement, comme cela a déjà été évoqué, la grande majorité des patientes ont, en première ligne de traitement, une bi-chimiothérapie type carboplatine/paclitaxel et une petite sous-population, les formes les moins agressives avec des récepteurs hormonaux de type endométrioïde, si possible de faibles grades, pourront

recevoir une hormonothérapie simple, ce qui est un traitement associé à une moins grande charge toxique en première ligne.

En deuxième ligne de traitement, il faut savoir qu'il y a déjà de l'immunothérapie puisque de façon absolument reconnue par tout le monde et dans tous les pays, l'association lenvatinib/pembrolizumab (une autre immunothérapie anti-PD1) est disponible et a démontré un bénéfice en survie globale et en survie sans progression par rapport à une monochimiothérapie. En pratique, on utilise déjà de l'immunothérapie à un moment de l'histoire de la maladie chez ces patientes. Néanmoins, cette association lenvatinib/pembrolizumab a une grande limite, c'est que la charge toxique associée à l'inhibiteur tyrosine kinase lenvatinib est très loin d'être négligeable.

Le dostarlimab arrive. Je rappelle que nous l'avons déjà évalué en monothérapie, dans ce que je vais appeler la deuxième ligne de traitement chez les patientes MSI. Ce qu'on avait à l'époque comme données, c'étaient des données avec relativement peu de suivi, une étude de phase II qui s'appelait GARNETT, qui montrait un taux de réponse à 44 % et un temps de contrôle de la maladie qui avait l'air bon. Mais à ce moment-là, la commission avait considéré que le suivi était insuffisant, qu'il n'y avait aucune donnée comparative fournie au dossier, donc nous avons donné un SMR insuffisant.

Cette fois-ci, c'est un essai de phase III qui arrive, l'essai RUBY. Le design est relativement simple. Il a de façon logique une stratification selon le statut MMR/MSI. Je vais faire un commentaire sur le fait que si on va regarder les chiffres, on observe de façon un peu étonnante qu'il n'y a pas autant de patientes MSI dans les deux bras de traitement, ce qui est étonnant puisque c'est un critère de stratification de la randomisation. C'est lié au fait que ce qui nous est rapporté comme MSI, c'est ce qui a été confirmé par la revue centralisée, alors que ce qui a été utilisé pour la randomisation, c'est ce qui a été déclaré par les centres. Il y a eu un certain nombre de discordances, 25 je crois, ce qui explique les déséquilibres.

Les deux bras de traitement, c'est la chimiothérapie standard carboplatine/paclitaxel/placebo versus la même chose + dostarlimab, le tout suivi par soit du placebo, soit du dostarlimab en maintenance jusqu'à la progression de la toxicité rédhibitoire.

Le plan d'analyse, c'était : premièrement, la survie sans progression dans la sous-population MSI, donc la petite sous-population, 20, 25 % des patientes MSI. Deuxièmement, la survie sans progression en population globale. Troisièmement, la survie globale dans la population globale.

Sur les caractéristiques des patientes, il y a une hétérogénéité de type histologique, mais qui est attendue. Il y avait peut-être beaucoup d'histologies défavorables par rapport à ce que l'on aurait pu attendre, mais cela restait moins de la moitié, donc c'est correct.

Si l'on regarde les résultats, le suivi médian est de 25 mois, un peu plus de deux ans. C'est l'analyse intermédiaire qui est rapportée ici, on n'a pas l'analyse finale de la survie globale. Pour la survie sans progression dans la sous-population dMMR, les courbes s'écartent de façon admirable, avec un hazard ratio à 0,28. L'impression, comme on l'avait vu dans beaucoup d'essais d'immunothérapie, et particulièrement dans tous les essais qui se sont

intéressés aux tumeurs MSI, une vraie impression de plateau. Cela ne marche pas chez tout le monde. Il y a des patientes qui progressent rapidement dans les premiers mois de traitement, mais celles qui n'ont pas progressé dans les 10, 12 mois, c'est parti pour durer longtemps. Il n'y a que 24 mois, donc ce n'est pas sur cet essai qu'on va avoir la meilleure démonstration de la chose.

En population globale qui intègre cette fois-ci les MSI, les MSS, les dMMR et les pMMR, à nouveau un effet positif est démontré statistiquement avec un hazard ratio à 0,64, toujours la même impression d'effets un peu décalés dans le temps, mais sans avoir de courbes qui se croisent. Si l'on regarde l'analyse en sous-groupes, on voit que cela marche moins bien dans la population pMMR, donc dans la population MSS. Néanmoins, cela a l'air de marcher quand même. Si l'on regarde l'estimation de l'effet, il a un hazard ratio de 0,76 et un intervalle de confiance. Il n'y a pas de dévaluation associée puisque ce n'est pas un test. On n'a pas de test prévu pour ce sous-groupe.

Pour la survie globale, c'est une analyse peu mature, mais encourageante. Dans la population globale, le hazard ratio est à 0,64. Pour information, p value est à 0,0021, ce qui est supérieur au seuil d'arrêt qui était de 0,00177. À noter qu'il y avait un switch vers une immunothérapie chez 35 % des patientes du groupe contrôle alors que toutes n'avaient pas encore progressé, ce qui est attendu puisque l'immunothérapie est déjà disponible dans la stratégie normale de traitement chez ces patients. Le bénéfice en survie globale est encourageant et pourrait pousser à penser que c'est effectivement intéressant d'introduire cette immunothérapie, mais en plus de l'introduire le plus tôt possible.

Le taux de réponse était un peu plus élevé dans le groupe dostarlimab. On passe de 65 % à 70 %. La qualité de vie était exploratoire, je ne vais pas m'étendre sur le sujet. Sur les données de tolérance, il y avait des effets secondaires liés à l'utilisation du dostarlimab. J'ai envie de dire comme attendu, sans grande surprise, par rapport à ce qu'on pouvait attendre d'une immunothérapie de type anti-PD1, avec des effets indésirables étiquetés immunologiques (prurit, problèmes endocriniens, éruptions cutanées).

On a noté, de façon presque un peu étonnante, qu'il n'y avait pas plus de colite ou d'hépatite dans le bras expérimental que dans le bras placebo. Attention, il y a un élément au moins de vigilance. Il y a eu cinq décès toxiques rapportés tous dans le bras dostarlimab. C'est intéressant de les regarder en détail :

- Une immunosuppression sous chimiothérapie, on a plus envie de penser que c'est la chimiothérapie que le dostarlimab ;
- Un choc hypovolémique considéré par les investigateurs comme lié au dostarlimab. Ce n'est pas évident pour moi de me positionner et de considérer s'il y a un lien direct entre le produit et le choc hypovolémique.
- Une détérioration de l'état général considérée comme non liée au traitement.
- Une infection au Covid-19 considérée comme non liée au traitement.

- Un surdosage en opiacé considéré comme non lié au traitement.

À suivre, mais sans élément non plus absolument majeur d'inquiétude.

Pour information, ce n'est pas versé au dossier parce que c'est trop récent, mais ont été présentées, récemment, les données du développement concurrent du pembrolizumab dans exactement la même indication, en première ligne associée à la chimiothérapie qui retrouvent à peu près la même chose, c'est-à-dire des résultats absolument brillants dans la population dMMR avec un hazard ratio à 0,30 et des résultats peut-être un peu plus encourageants encore puisque le hazard ratio est à 0,54 dans la population pMMR avec le pembrolizumab. C'est une publication récente du *New England*. Néanmoins, c'est une étude qui a encore moins de suivi que l'étude RUBY. Pareil, les résultats de survie globale sont très préliminaires. Il y a une tendance favorable, donc la même appréciation globale de l'intérêt de l'immunothérapie dès la première.

En pratique, pour l'accès précoce, j'ai envie de répondre positivement aux quatre critères avec un niveau de risque de se tromper relativement faible puisque ce sont déjà des résultats assez avancés d'un essai de phase III et avec la certitude d'avoir des données finales de survie globale dans un délai relativement proche.

La seule question qui me vient, c'est : Faudrait-il restreindre à la population dMMR, celle qui a vraiment le bénéfice le plus important et qui va correspondre à la population d'AMM, en tout cas la première population d'AMM ? Ils vont certainement demander un élargissement de l'AMM dans le futur. Néanmoins, à la fois pour des raisons méthodologiques, puisqu'ils font la démonstration du bénéfice en PFS dans la population globale, les résultats encourageants en survie globale à la fois du dostarlimab et du pembrolizumab et le bénéfice en PFS qui a l'air d'être présent, quel que soit le statut MMR, même s'il est moins important chez les pMMR que les dMMR, me pousseraient plutôt à ne pas restreindre. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, Julien. Clara.

M^{me} le D^r LOCHER.- Je n'ai pas grand-chose à rajouter parce que côté méthodologie, on est dans une situation idéal pour un accès précoce. On a un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, presque 500 patients. On a les données de l'analyse intermédiaire qui montrent un bénéfice très important sur la sous-population avec déficit du système dMMR pour la survie sans progression.

Effectivement, comme cela a été souligné, une petite hétérogénéité de l'effet du traitement sur la survie sans progression puisque selon que les patientes avaient un déficit ou pas, on n'a pas la même taille d'effets. Maintenant, c'est une hétérogénéité qui est quantitative et non qualitative. Il n'y a pas une absence d'effet pour les patients qui n'ont pas de déficit du système de réparation. Effectivement, cela laisse à penser que cela marche dans les deux sous-populations. Sur la survie globale, on a certes des données insuffisamment matures, mais pour lesquelles on aura des résultats rapidement pour lever le pari qu'on fait si on accepte l'accès précoce.

Pour moi, on est quand même dans la situation idéale pour les accès précoces, un essai

clinique contrôlé et randomisé, des données d'analyse intermédiaire sur un critère intermédiaire et une réponse en survie globale que l'on a obtenue rapidement. Je ne vois de problème particulier sur le dossier.

Il y a juste une petite chose qui m'a perturbé en regardant les résultats, c'est le fait que selon que les patientes aient été incluses aux États-Unis ou en Europe, on a l'impression qu'il y a une hétérogénéité de l'essai. Est-ce que c'est le hasard ? Cela reste possible que ce soit le hasard qui ait fait cette différence. Ou est-ce qu'il y a une vraie raison que les patientes en Europe répondent moins au traitement ? Je ne sais pas, je n'ai pas de réponse. Maintenant, ce serait intéressant de creuser un petit peu, notamment de vérifier si cela se confirme au moment de l'actualisation des données, quand les données seront matures pour analyser la survie globale.

Voilà ce que j'avais à dire sur ce dossier qui est à peu près facile pour un accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu ne proposes pas non plus de stratification de l'indication ?

M^{me} le D^r LOCHER.- Également non puisqu'on a un (inaudible son 4, 00 :01 :42).

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Vous allez tous les deux dans le même sens.

M^{me} le D^r LOCHER.- Je ne comprends même pas la stratégie d'aller chercher une AMM (inaudible son 4, 01'42'22) puisqu'ils n'ont même pas, dans leurs critères de jugement, prévu d'analyser la survie globale dans le groupe de patientes avec (inaudible, son 4, 01 :42 :35). Il y a un petit truc qui m'intrigue sur leur démarche. Je ne comprends pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ?

Serge.

M. le D^r KOUZAN.- J'avais deux questions pour Julien. La première, s'il le sait, quelles sont les données complémentaires qu'ils auront pour la deuxième soumission d'AMM ?

Deuxième question, comment est-ce que tu positionnes maintenant la combinaison inhibiteur de PD1, que ce soit celui-là ou le pembrolizumab/chimiothérapie versus pembrolizumab/lenvatinib dont tu parlais auparavant.

M. le D^r PERON.- Je suis un peu comme Clara. Je suis un peu étonné de la stratégie de demande de l'AMM dans une sous-population, là où on a l'impression qu'ils auraient pu l'avoir dans la population globale. D'ailleurs, la preuve est qu'ils demandent l'accès précoce dans la population globale. Très honnêtement, je n'arrive pas à le comprendre. Quelles données ils auront en plus ? Ils auront plus de suivi, ils auront des données matures de survie globale, j'imagine, puisque c'est dans deux ans. Ils ont peut-être fait le pari qu'ils auraient un non s'ils demandaient d'emblée la population globale parce qu'ils n'avaient pas la survie globale dans la population globale, mais que l'effet était tellement important dans la population dMMR qu'on ne pourrait pas le leur refuser. Cela me paraît un pari timide quand on voit les dossiers qui parfois arrivent avec des données de moins bonne qualité. Je ne peux pas te dire.

Ensuite, la question, c'est que va devenir l'association pembrolizumab/lenvatinib ? *A priori*, l'immunothérapie sera utilisée en première ligne chez toutes les futures patientes. Il n'y a aucun argument disponible pour penser qu'il va persister un intérêt à l'association lenvatinib/pembrolizumab après échec d'une immunothérapie. L'avenir de cette association est assez compromis, ce qui risque d'arriver à un effet inattendu. Ces études, sauf nouvelle étude avec le lenvatinib/pembrolizumab, va aboutir à l'arrêt d'utilisation du lenvatinib alors qu'on nous présente des études qui n'étudient pas le lenvatinib. C'est un peu la limite quand justement, des études évaluent directement une combinaison de médicaments sans être capable d'évaluer l'effet propre de chacun des composants. Le jour où la stratégie évolue, les deux composants de l'association tombent sans qu'on soit capable d'avoir un avis fort sur : Est-ce que c'est dommage ou est-ce que ça ne l'est pas ? Le lenvatinib/pembrolizumab est en train d'accomplir son étude en première ligne. Si elle est très positive, cela rebattra encore les cartes.

M. le D^r KOUZAN.- Dans ces études, il n'y a jamais eu A versus B versus A + B.

M. le D^r PERON.- C'était lenvatinib/pembrolizumab versus monochimiothérapie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Albert.

M. le D^r TRINH-DUC.- C'est plus une réflexion sur le droit commun, même si ce n'est pas la question du jour. On sera obligé de se positionner sur l'indication. Ça veut dire qu'on ne pourra pas, Sophie, élargir le droit commun alors qu'on a des données pour les patientes qui ne rentrent pas dans le cadre de l'AMM. Comment arriver à être cohérent là-dedans ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On ne pourra pas aller au-delà de l'AMM dans le cadre du droit commun. En revanche, quand l'AMM arrivera dans la première sous-population, au niveau de l'AP, vous aurez la main pour continuer l'AP dans le cadre de l'AMM et éventuellement avoir une deuxième AP toujours pré-AMM dans l'autre partie de la population. Ce ne sera pas un refus dans la sous-population, ce sera juste un dépôt un peu différé. C'est vrai que dans les critères administratifs, pour autoriser et pour voir un dossier d'accès précoce, on demande un engagement du laboratoire à déposer, dans les deux ans, une demande d'AMM. C'est le cas, le laboratoire s'est engagé dans les deux ans à déposer, ici en l'occurrence, deux indications pour son produit. Administrativement parlant, on ne peut pas refuser de traiter la demande et au moment de l'AMM, il y aura une petite bascule à faire, le cas échéant, des nouvelles demandes pré-AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- S'il n'y a pas d'autres questions, je propose qu'on passe au vote de l'AP dans sa globalité.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 22 voix pour l'autorisation d'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien pour ce vote, sans trop de discussions et tant mieux.