



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 2024

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. IMFINZI - Examen — Pré-AMM — Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à IMFINZI, un accès précoce pré-AMM, avec une contribution de l'association IMAGYN et Sylvie Chevret et Julien Peron comme rapporteurs.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Madame Basse ne peut pas assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens d'intérêt.

(Mme le Dr Clémence Basse quitte la séance.)

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM concernant les spécialités IMFINZI, un inhibiteur PD-1/PDL-1, et LYNPARZA, un inhibiteur de PARP, à base respectivement de durvalumab et d'olaparib.

La demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM concerne la première ligne du traitement du cancer de l'endomètre au stade avancé, sans anomalie de réparation de l'ADN.

Le libellé exact des indications pour lesquelles l'ANSM a attesté de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments présentés est renseigné sur la diapositive qui vous est présentée, à savoir : IMFINZI en association au carboplatine et au paclitaxel en première ligne du traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui sont candidates à un traitement systémique, suivi d'un traitement par IMFINZI en association à l'olaparib dans le cancer de l'endomètre qui ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR). Pour LYNPARZA, il s'agit d'une indication en association au durvalumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR) et dont la maladie n'a pas progressé durant la première ligne de traitement avec le durvalumab en association avec carboplatine et paclitaxel.

Par la suite et dans un souci de simplification, nous parlerons de sous-population pMMR pour désigner un cancer sans déficience du système de réparation des mésappariements de bases.

Le schéma d'administration revendiqué se fait donc en deux temps avec :

- une phase d'induction avec le durvalumab en association au carboplatine et au paclitaxel pendant un minimum de 4 cycles et jusqu'à 6 cycles au maximum ;
- suivie par une phase d'entretien avec un traitement par durvalumab toutes les 4 semaines en association à l'olaparib à raison deux fois par jour.

Concernant les recommandations françaises en vigueur, l'hormonothérapie est recommandée uniquement chez un sous-groupe de patientes sélectionnées. La bichimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel est, quant à elle, considérée comme le traitement de référence dans les autres cas.

Veillez noter que la spécialité JEMPERLI (dostarlimab), indiquée en traitement d'induction en association à carboplatine + paclitaxel poursuivi seul en traitement d'entretien, s'est vu octroyer une autorisation d'accès précoce pré-AMM en octobre 2023 et ce dans un périmètre d'indication plus large que celui revendiqué par le laboratoire dans le cadre de cette demande d'accès précoce évaluée aujourd'hui, puisque le traitement est indiqué indépendamment du statut MMR.

Concernant les données disponibles et l'étude support de cette demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, il s'agit de l'étude DUO-E, une étude de phase 3, comparative, randomisée, comprenant trois groupes parallèles, en double aveugle, réalisée chez 718 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de haut grade avancé/métastatique nouvellement diagnostiqué ou récurrent.

L'objectif était de démontrer la supériorité du durvalumab en association à la bichimiothérapie paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par durvalumab avec ou sans olaparib, par rapport à la bichimiothérapie seule en induction suivie ou non par un traitement d'entretien à base d'olaparib, et ce sur la survie sans progression, qui était le critère de jugement principal, et sur la survie globale notamment, qui était un CJS avec gestion du risque alpha.

Pour atteindre cet objectif, trois groupes ont été constitués. Ils sont présentés sur la diapositive qui vous est affichée. Veillez noter que des comparaisons des groupes B et C au groupe A, donc des groupes durvalumab + olaparib et durvalumab seul versus la bichimiothérapie seule (le groupe contrôle) étaient réalisées avec gestion de l'inflation du risque alpha, et seule la comparaison du groupe C versus A vous est présentée en cohérence avec l'indication revendiquée dans le cadre de cette demande d'accès précoce.

Dans le cadre de cette étude, l'association durvalumab + bichimiothérapie poursuivie par durvalumab + olaparib a démontré sa supériorité versus la bichimiothérapie seule sur le critère de jugement principal de survie sans progression dans la population ITT, c'est-à-dire indépendamment du statut MMR. Cette association n'a pas démontré de supériorité sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha que représentait la survie globale au cours d'une analyse intermédiaire.

Je laisserai les professeurs Péron et Chevret revenir plus précisément sur les résultats et la méthodologie de l'étude. Cependant, il est à noter qu'aucune comparaison avec gestion du risque alpha n'était prévue dans la sous-population pMMR faisant l'objet de cette demande, et qu'aucune comparaison avec gestion du risque alpha n'était prévue en comparaison au groupe B, à savoir durvalumab en induction poursuivi en traitement d'entretien seul.

Concernant le plan de développement et le PUT-RD, aucune étude n'est prévue à ce jour dans cette indication par le laboratoire, et le PUT-RD, les critères d'éligibilité et contre-indications,

seront rendus conformes aux indications retenues en cas d'octroi de l'accès précoce pré-AMM. Les variables d'efficacité proposées par le laboratoire et qui conviennent au service sont le temps jusqu'à arrêt de traitement ou décès, et la survie globale ou l'arrêt définitif du traitement. Concernant le PROM proposé, il s'agit du questionnaire EORTC QLQ-C30.

Dans le cadre de ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Julien Péron pour un avis clinique et celle du Professeur Sylvie Chevret pour un avis méthodologique. Nous avons reçu la contribution de l'association IMAGYN, qui va vous être présentée maintenant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est toi qui présentes l'association, Fatiha ?

Mme BARKA, membre de la CT.- Oui. C'est la contribution de l'association IMAGYN, Initiative des malades atteintes de cancers gynécologiques, une association agréée au niveau national qui recense environ 130 adhérents. Concernant l'impact de la maladie, ils indiquent qu'au stade 5, on a des hospitalisations répétées à l'hôpital et en HAD, avec des douleurs physiques et psychiques et donc des pertes de poids importantes, et une vie affective et sexuelle totalement impactée.

Au stade 4, ils évoquent l'arrêt de la vie professionnelle, l'incapacité au travail et donc les problèmes financiers qui en découlent, l'impact psychologique car il n'y a pas de traitement réellement efficace.

Ensuite, au stade 3, ils évoquent l'arrêt de la vie sociale dû au fait de l'incapacité à se déplacer, et au stade 2, les durées souvent longues des séances de chimiothérapie avec de nombreux effets secondaires.

Concernant les traitements actuellement disponibles, ils indiquent que les traitements médicamenteux utilisés au stade avancé de la maladie, tels que les chimiothérapies souvent avec plusieurs lignes, sont des traitements de confort uniquement, sans efficacité, avec des traitements par polymédication supplémentaire afin de gérer les effets secondaires nombreux, et la douleur.

Ils parlent de soutien psychologique, de soins de support, diététiques, et des soins palliatifs.

Les avantages sont peu nombreux. La chimiothérapie, sauf pour un confort relatif, au stade avancé de la maladie, ne procure qu'un répit de quelques mois et une rechute aussitôt, sans aucune autre solution thérapeutique.

Les inconvénients des traitements actuels sont les effets secondaires importants, les pertes de poids, l'immunité déficiente faisant courir le risque d'infection, les nombreux bilans et les prises de sang, la fatigue et l'incapacité à vivre normalement entre les séances de chimiothérapie.

L'aspect psychologique est important sur l'aspect physique du fait de l'alopécie. Ils rappellent que les séances de traitement sont longues et épuisantes.

Concernant le médicament évalué, ils indiquent qu'il est crucial que les patients puissent disposer d'un médicament capable d'augmenter la survie sans trop d'effet secondaire, que

l'indication répond au besoin thérapeutique urgent des patientes concernées, et qu'elles n'ont pas d'autre alternative.

Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, Fatiha. Julien ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Je vais commencer par vous rappeler ce qu'est le déficit du système MMR. Cela correspond à l'instabilité des microsatellites, ce qui est associé au fameux syndrome de Lynch, mais il y a également des altérations somatiques, donc non liées à une hérédité, qui font que certains types de cancers peuvent être statut dMMR. C'est un statut qui n'a pas d'effet pronostique évident. C'est particulièrement étudié en situation adjuvante. Le seul effet pronostique, c'est que lorsqu'il y a un statut dMMR, cela annule l'effet pronostique péjoratif d'une éventuelle comutation p53.

Par contre, le fait d'avoir un statut dMMR crée une instabilité microsatellitaire, associée elle-même à une augmentation du nombre de néoantigènes, ce qui fait que de façon théorique, c'est associé à une meilleure réponse à l'immunothérapie, et de façon pratique, et quel que soit le type de cancer étudié (principalement endomètre, estomac, colon), on observe effectivement une efficacité importante, voire majeure, des immunothérapies, même quand elles sont administrées en monothérapie, ce qui d'ailleurs a conduit à une AMM américaine agnostique du type de cancer en cas de statut MSI.

On l'a déjà un peu dit, mais je vais insister parce qu'il me semble que c'est capital dans l'évaluation du dossier, en première ligne, si on oublie l'hormonothérapie qui peut concerner les profils évolutifs particulièrement lents, la majorité des patientes ont une indication de chimiothérapie qui est le traitement historique de référence, carboplatine-paclitaxel, et ce qui est vraiment important, c'est l'existence du dostarlimab qui, depuis 2023, a un accès précoce en association à la chimiothérapie, puis est poursuivi en maintenance dans cette indication en première ligne.

C'est une indication qui est agnostique du statut dMMR, avec néanmoins, dans l'étude du dostarlimab, une efficacité qui était majeure de l'immunothérapie pour les tumeurs dMMR, et plus modérée mais existante en cas de statut pMMR. La question qui se pose actuellement pour les statuts dMMR est de savoir s'il est encore utile de laisser la chimiothérapie ou si on peut se contenter de l'immunothérapie seule. Ce n'est pas l'objet du dossier du jour.

Pour les statuts pMMR, la question est de savoir s'il faut intensifier encore le traitement, d'où l'arrivée de ce dossier qui en fait est une intensification, où l'on ajoute un inhibiteur de PARP à l'association chimiothérapie + immunothérapie, même si ce n'est pas la même immunothérapie qui est incluse dans le dossier actuel.

Pour rappel, le dostarlimab avait montré un bénéfice en survie sans progression qui passait en population globale, donc quand on mélangeait les dMMR et les pMMR, avec une grande majorité de pMMR. On avait un hazard ratio à 0,64, et de façon importante un bénéfice en survie globale a été récemment rapporté, à la fois en population globale et dans les deux sous-populations dMMR et pMMR, mais ces résultats de survie globale n'ont pas encore été soumis

à la commission de transparence. Nous allons évidemment prochainement revoir le dossier dostarlimab, donc nous recevrons ces données.

Ensuite, l'autre médicament, celui qui en pratique veut s'ajouter à la stratégie globale qui est la chimiothérapie + l'immunothérapie, est un inhibiteur de PARP, l'olaparib. Pour l'instant, les inhibiteurs de PARP n'ont aucune indication, quelle que soit la ligne, dans le cancer de l'endomètre. C'est donc un vrai ajout, ce n'est pas une modification de la stratégie. C'est un vrai ajout d'une molécule dans la stratégie globale.

Concernant l'étude DUO-E, qui est donc l'étude qui sert à évaluer, le point principal est qu'il y a trois bras, mais que, comme cela a déjà été signalé, la comparaison qui nous intéresse le plus, qui est la comparaison de chimiothérapie + immunothérapie versus chimiothérapie + immunothérapie + inhibiteur de PARP, ne consomme pas de risque alpha. C'est-à-dire qu'elle est purement exploratoire.

Cela peut être justifié par le fait qu'au moment où l'étude a été désignée, le dostarlimab n'avait pas encore démontré son intérêt, le pembrolizumab non plus, et donc le contrôle logique au moment de la conduite de l'étude était effectivement la chimiothérapie seule. Il est donc logique d'avoir réalisé ce bras. À la lumière de la situation actuelle où notre standard indiscutable actuel est l'association de chimiothérapie + dostarlimab, forcément, cela pose un peu plus question.

Si on regarde les résultats en survie sans progression, on constate, comme cela a déjà été évoqué, un bénéfice, avec une médiane de survie sans progression qui passe à 15,1 mois dans le bras durvalumab + olaparib, versus 9,6 mois dans le groupe double placebo, avec un hazard ratio à 0,55. C'est bien, mais surtout, on a des courbes qui s'écartent de façon très nette, et avec, de façon très visible à l'examen graphique des courbes de survie sans progression, une impression qu'un assez grand nombre de patients ont un contrôle prolongé de la maladie. C'est dans la limite d'une médiane de suivi qui est pour l'instant encore assez faible, mais on voit bien ces courbes s'écarter, mais cela correspond en gros à ce qui avait déjà été observé dans l'étude du dostarlimab qui retrouvait également un contrôle de la maladie prolongé pour un sous-groupe assez conséquent de patientes.

Par contre, si on regarde les courbes avec les trois bras, il est également très visible que l'essentiel du bénéfice semble porté par le dostarlimab et du coup, la courbe olaparib + dostarlimab est certes un peu au-dessus de la courbe du durvalumab seul, mais avec une ampleur d'écart, une ampleur de bénéfice qui semble beaucoup plus modeste.

Les analyses en sous-groupes montrent un bénéfice numériquement plus important dans le sous-groupe dMMR, ce qui est attendu, mais un bénéfice qui existe dans le groupe pMMR, donc c'est bien et on va dire qu'encore une fois, c'est ce sous-groupe pMMR que l'on cherche à améliorer.

Une analyse exploratoire du bras C (le bras avec olaparib + durvalumab) versus le bras B (durvalumab + placebo) n'est pas présentée dans le dossier, mais a été rapportée par ailleurs et montrait un hazard ratio à 0,76 dans le sous-groupe pMMR et aucune différence dans le groupe dMMR. C'est probablement à la lumière de ces analyses exploratoires qu'a été développée l'idée que l'olaparib pourrait être utilisé pour intensifier le traitement dans le

sous-groupe pMMR, mais comme je l'ai déjà dit trois fois, c'est une analyse qui n'est qu'exploratoire.

La survie globale a également été rapportée. C'est une analyse très précoce de la survie globale et il n'y a pas de différence statistiquement significative qui ressort.

On peut voir par contre, quand même, que les courbes traitement expérimental sont toutes les deux au-dessus de la courbe contrôle, ce qui est encourageant, on va dire. Le hazard ratio du bras C versus le bras A est estimé à 0,59, avec une p value à 0,003, ce qui est encourageant mais ne franchit pas le seuil de significativité statistique.

On a un taux de réponse qui est également augmenté, à 64 % versus 55 % dans le bras A. Comme ce qui nous intéresse est l'intérêt d'ajouter un inhibiteur de PARP en maintenance, je ne suis pas sûr que ce soit réellement utile, comme interprétation. Ensuite, pour ce qui est de la qualité de vie qui est analysée de façon exploratoire, le score global de qualité de vie a été affecté dans les trois groupes, ce qui est logique puisque toutes les patientes, quel que soit le groupe, ont reçu de la chimiothérapie, et la qualité de vie semble remonter au moment où on arrête la chimiothérapie même si de façon numérique et non pas statistique, on a l'impression que la remontée du niveau de qualité de vie semble plus difficile dans le groupe olaparib, ce qui serait cohérent avec le profil de tolérance de la molécule.

Les données de tolérance qui sont rapportées sont largement dominées par la toxicité des chimiothérapies. Néanmoins, si on va regarder plus spécifiquement ce qu'il se passe pendant la phase de maintenance, là, on voit nettement plus d'événements indésirables lorsqu'on s'intéresse aux événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, aux événements indésirables graves, aux événements indésirables conduisant à l'arrêt des traitements.

On en trouve donc plus dans le bras olaparib + durvalumab par rapport au bras double contrôle, et les événements qui sont rapportés sont cohérents avec ce qu'on connaît à la fois d'une immunothérapie et d'un inhibiteur de PARP, avec notamment pour l'inhibiteur de PARP de l'anémie, des nausées, des neutropénies, de la fatigue, une diminution des plaquettes et également quelques événements indésirables immunologiques, notamment endocriniens, hépatites et pneumopathies.

Il est à noter qu'aucune myélodysplasie n'a été rapportée, mais vu le délai de suivi modeste pour l'instant, il n'est probablement pas possible de réaliser une quantification de ce résultat.

En conclusion, ce sont des résultats qui sont positifs, c'est une étude positive sur la survie sans progression. Si jamais c'était la première étude du genre et qu'on en était encore au carboplatine-paclitaxel, clairement, je la considérerais comme un résultat majeur, comme un résultat très important, mais c'est à mettre en perspective du fait que nous avons déjà une démonstration de l'intérêt de l'immunothérapie seule par dostarlimab dans l'étude RUBY, qui est par ailleurs disponible en accès précoce, et on a également à peu près la même démonstration qui a été faite avec le pembrolizumab, qui pour l'instant n'est pas disponible, dans l'étude NRG-GY018.

Le fait que le bras C semble numériquement supérieur au bras B est encourageant. Une analyse exploratoire indique que l'intérêt de l'olaparib serait pertinent seulement chez les

patientes pMMR. Ok. Néanmoins, en l'absence de comparaison formelle entre les bras C et B, ces conclusions sont hasardeuses. Ce qui est clairement démontré, c'est qu'il vaut mieux faire olaparib + durvalumab versus placebo + placebo, mais l'intérêt par rapport à l'immunothérapie seule est non démontré, notamment quand on prend en compte la charge toxique liée à l'ajout d'olaparib, la non-démonstration du bénéfice d'olaparib en survie, et même de l'association durvalumab-olaparib en survie, et l'absence de démonstration de bénéfice en qualité de vie.

Cela m'amène à considérer que certes, la maladie est grave, rare et invalidante, mais par contre, il existe un traitement approprié, le dostarlimab. Je ne vois pas comment ne pas le considérer comme un traitement approprié. De ce fait, on peut différer l'initiation du traitement.

La présomption d'innovation, je trouve cela plus discutable. En fait, tout dépend de si l'on considère les choses comme un combo. Si l'on considère le combo immunothérapie + inhibiteur de PARP versus rien, oui, c'est innovant. Si on considère juste l'inhibiteur de PARP en imaginant qu'il y ait déjà par ailleurs de l'immunothérapie, dans ce cas, je dirais non.

M. le Pr COCHAT, Président. - Ok. Merci, Julien. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller vite aussi. Encore une fois, ce qui m'a frappée, c'est que c'est un critère de jugement double, mais contrairement à ce matin, ce sont deux comparaisons qui étaient prévues initialement dans le protocole, puisque c'est un essai à trois bras avec un comparateur qui est le double placebo dont Julien a déjà largement discuté.

Je voulais surtout revenir sur le fait qu'une fois encore, l'ordre des comparaisons a été modifié une fois les inclusions terminées. Vous voyez les dates de fin d'inclusion par rapport à la date de l'amendement, c'est juste après. Alors qu'au départ, les deux comparaisons devaient être réalisées chacune avec un alpha bilatéral à 2,5 %, tout d'un coup, c'est la PFS uniquement du bras C — la double association durvalumab + olaparib versus le double placebo — qui est devenue la seule comparaison principale. Je voulais quand même le signaler. Cela me met toujours un peu mal à l'aise de voir les amendements post-fin d'inclusion.

La deuxième chose que je voulais vous montrer, c'était les résultats. Julien en a parlé aussi. J'aime bien montrer les courbes pour que vous vous rendiez compte. Là encore, il y a un effet qui n'est pas constant au cours du temps, et là c'est étayé par les tests qui rejettent l'hypothèse de proportionnalité des risques.

Là, on a une démonstration statistique du fait que l'effet n'est pas constant au cours du temps, et ce quel que soit le bras expérimental qu'on évalue versus le bras contrôle, puisque les deux sont significatifs. Là, ce sont les deux tests dont je vous ai rappelé le degré de signification en haut. L'effet du traitement est retardé dans le temps. Vous voyez qu'il commence plutôt à peu près à 6 mois, j'ai l'impression.

Après, il y a effectivement une différence qui apparaît. Je tempère l'enthousiasme de Julien sur le fait que les courbes s'écartent de plus en plus au cours du temps. Je vous rappelle que quand le risque relatif est constant au cours du temps, c'est normal, comme il s'agit

d'événements cumulés, que les courbes s'éloignent de plus en plus. C'est normal sous l'hypothèse de risques proportionnels, donc si on suppose qu'après les six premiers mois l'effet du traitement est constant, il est logique que les courbes s'écartent. Je vous rappelle que sur la médiane, on a une différence de moins de 6 mois entre les deux bras concernés.

Il n'y a pas d'interaction significative avec le statut pMMR. J'ai voulu vous le rappeler. Là encore, j'ai demandé un test qui n'est pas significatif.

Enfin, sur la survie, on a les résultats uniquement de la première analyse intermédiaire, qui montrent effectivement une absence de différence significative. J'ai trouvé cela intéressant parce qu'on voit notamment que la proximité des courbes des deux bras expérimentaux est modifiée par rapport à la PFS. Il y a quand même des censures précoces. Vous les voyez dans le petit triangle vert. Elles correspondent manifestement à des retraits de consentement puisque vu la date du dernier inclus, on devrait n'avoir aucune censure en survie sur la première année.

Enfin, je voulais rappeler qu'au niveau de la tolérance, il y a quand même une augmentation du nombre d'événements de grade 3 ou plus même si le fait qu'il soit connu — je vous ai recopié ce qu'a écrit le laboratoire — ne me semble pas être une information convaincante pour discuter de sa valeur numérique.

J'ai essayé d'être brève.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Avez-vous des questions ou commentaires ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Que pensez-vous du critère de présomption d'innovation au regard du comparateur cliniquement pertinent ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je crois que tu as répondu en posant la question, puisque tu as dit que si on raisonnait avec le combo, c'était innovant. Là, la demande est clairement avec la combinaison des deux traitements. Moi, il me semble que l'argument de présomption d'innovation peut coller dans ce contexte-là. C'est ce que tu as voulu dire ? Je ne te trahis pas en disant cela ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- C'est cela. Si on considère que c'est la présomption d'innovation du combo par rapport à rien, moi aussi, je retiendrais la présomption d'innovation. Pour moi, le problème du dossier est avant tout le fait qu'il y ait un traitement approprié à côté. D'ailleurs, si je m'imaginais dans la même situation, avec le même dossier, et alors que le dostarlimab ne serait pas disponible, je pense que je plaiderais fortement pour la validation de l'accès précoce.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous considérez que le combo apporte un bénéfice supplémentaire ? Ce n'est pas innovant.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas innovant, vu qu'ils ont choisi un comparateur qui n'est pas le mieux. Non ? Je trouve que tu te contredis, Julien.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- En fait, c'était le mieux à l'époque. Si on est dans un processus d'évaluation où on regarde la concomitance des développements, est-ce qu'on

comprend pourquoi ils ont pris le double placebo comme comparateur ? Oui, c'est compréhensible à l'époque.

Par contre, à l'heure actuelle, en 2024, ce n'est plus le standard. Cela a changé, d'où le fait que si on répond à ce quatrième critère en se plaçant dans la situation où on est versus chimiothérapie seule, dans ce cas, je dirais que oui, le combo semble innovant par rapport à rien, mais si on se place dans l'évaluation du combo par rapport à ce qui est le standard actuel, le dostarlimab, je réponds non. C'est pour cela que je me posais la question.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet veut commenter.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je pense que cela a été très bien expliqué par Julien Peron. Sur la question de la présomption d'innovation, il faut que vous vous posiez la question de ce qu'apporte cette association de traitement par rapport à ce qui existe actuellement ou par rapport à ce qui existait au moment du lancement de l'étude. À notre sens il faudrait plutôt le comparer par rapport à ce qui existe et qui est fait actuellement, et en l'occurrence, il y a le dostarlimab (JEMPERLI) qui est utilisé en traitement d'induction puis poursuivi en traitement d'entretien.

Au vu des données qui sont disponibles actuellement, et d'autant plus que les données de survie globale sont désormais disponibles avec JEMPERLI, on n'a pas de plus-value à l'association et il n'y a pas de risque de perte de chance pour les patients à ne pas disposer de cette association, avec les données que nous avons actuellement.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est comme cela qu'on l'a positionné sur d'autres dossiers. C'est toujours en fonction des connaissances actuelles, lors de l'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Au vu de la doctrine de l'accès précoce, on ne peut pas faire autrement.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Disons que c'est le mot « comparateur cliniquement pertinent » qui me renvoie à la doctrine d'évaluation conventionnelle, mais je me trompe peut-être.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai que c'est un peu troublant. Dans le cadre de l'accès précoce, on est obligé de raisonner comme cela. C'est plus logique. En tout cas, je pense que c'est plus dans l'esprit de la démarche. Avez-vous d'autres questions ou commentaires sur ce dossier ? Non ? Dans ce cas, je propose que nous votions, comme d'habitude, globalement puis en détail.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Vous avez voté à l'unanimité contre l'autorisation d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous revotons sur les quatre items.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Pour le premier critère, il y a 18 voix pour. Pour le deuxième critère, il y a 18 voix contre. Pour le troisième critère, il y a 18 voix contre. Pour le quatrième critère, il y a 18 voix contre. C'est donc un refus de l'autorisation d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.