



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 septembre 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.

Examen - Pré-AMM - Première demande - JEMPERLI (cancer de l'endomètre avancé - en association carboplatine et paclitaxel) (dostarlimab) - (CT AP-358)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va commencer JEMPERLI.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de dépôt.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il va nous être présenté par la cheffe de projet avec une contribution de l'association Initiative des malades atteintes de cancer gynécologique, IMAGYN, et comme experts, Sylvie Chevret, Clara Locher, Julien Péron.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM concernant la spécialité JEMPERLI à base de dostarlimab dosée à 500 milligrammes. Pour rappel, on parle de tumeur dMMR pour désigner une tumeur avec une déficience du système de réparation des mésappariements des bases MMR et de tumeur pMMR pour désigner une tumeur sans déficience de ce système de mésappariements des bases. Les tumeurs MSI, quant à elles, désignent une catégorie de tumeurs qui possèdent des altérations génomiques dues à un défaut du système de réparation de l'ADN.

L'indication qui est concernée par cette demande d'AP pré-AMM et pour laquelle l'ANSM a attesté une présomption de B/R positive est la suivante : « En association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant qui ne présente pas de déficience du système de réparation des mésappariements des bases, ni d'instabilité micro-satellitaires, des tumeurs pMMR-MSS ou, dont le statut au regard de cette déficience, n'est pas connu, et des patientes qui sont candidates à un traitement systémique. » Soit en première ligne du traitement du cancer de l'endomètre au stade avancé sans anomalie de réparation de l'ADN, pMMR.

Pour rappel, vous aviez octroyé une autorisation d'accès précoce pré-AMM en première ligne du cancer de l'endomètre au stade avancé, et ce, indépendamment du statut MMR, en septembre 2023. Le laboratoire a par la suite obtenu une AMM uniquement pour les patientes ayant un cancer de l'endomètre avec un statut dMMR. L'AP initial a été restreint à cette seule sous-population dans le cadre d'une continuité. Vous examinez aujourd'hui la demande du laboratoire réalisée dans la sous-population pMMR, qui est le périmètre d'indication non couvert par l'AMM obtenu par le laboratoire en décembre 2023.

Je vais revenir rapidement sur l'étude support du dossier. Il s'agit de l'étude RUBY, qui est une étude de phase III, randomisée, de supériorité, en double aveugle. Parmi les critères de jugement principaux étaient la survie sans progression et la survie globale. Comme vous pouvez le noter, il y avait une analyse hiérarchisée prévue au protocole, d'abord réalisée dans la sous-population dMMR sur le critère de SSP, avant que celle-ci soit réalisée plus largement dans la population ITT de l'étude.

Lors du premier examen et lorsque le laboratoire a obtenu l'autorisation d'accès précoce, pré-AMM indépendamment du statut MMR. La commission, suivie par le collège de la HAS, avait octroyé l'autorisation d'accès précoce à partir des données de l'étude RUBY, qui étaient à l'époque les résultats sur le critère de survie sans progression dans la population dMMR/MSI-H et l'analyse sur le critère de survie sans progression dans la population ITT.

Depuis, le laboratoire a obtenu et nous a fourni des résultats statistiquement significatifs suite à la deuxième analyse intermédiaire réalisée sur le critère de survie globale dans la population ITT. Pour vous imaginer et vous résumer les informations disponibles issues de l'étude RUBY, comme vous le voyez dans le tableau, les données concernant la population ITT, à gauche, la première colonne du tableau, sont des analyses qui ont été réalisées avec une gestion du risque alpha, donc des analyses robustes et statistiquement significatives.

De plus, nous avons des résultats statistiquement significatifs sur le critère de SSP uniquement dans la sous-population dMMR. A noter qu'à la suite d'une demande de données complémentaires par la commission, le laboratoire exploitant la spécialité JEMPERLI a fourni les résultats de tests d'interaction réalisés selon le statut MMR et la zone géographique. Les tests d'interaction sont significatifs et donc en faveur d'une hétérogénéité d'effets, à la fois sur les critères de SSP et de survie globale selon le statut MMR et sur le critère de survie globale selon la zone géographique.

En somme, et comme vous pouvez le voir, nous avons uniquement des analyses exploratoires réalisées dans la population pMMR, faisant l'objet de la demande aujourd'hui examinée. A noter que les patientes pMMR représentaient environ 75 % des patientes inclus dans l'étude RUBY.

Perte de la connexion.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- IMAGYN, c'est une solution agréée par le ministère de la Santé qui mentionne environ 130 adhérents. Elle commence par rappeler le fardeau de la maladie, évidemment croissant avec le stade de la maladie, avec un impact sur la vie des patientes et sur les aidants, évidemment, très important. Elle rappelle que les traitements actuels ne sont pas curatifs, peuvent donner un confort relatif, sont utilisés au stade avancé de la maladie. Sont cités le KEYTRUDA et la chimiothérapie, avec une efficacité rapportée et insatisfaisante, des effets secondaires, perte de poids et immunité déficiente, une prise en charge lourde, une fatigue et une incapacité à vivre normalement et un aspect psychologique important.

Il n'y a pas de rapport sur le médicament directement. Elle rappelle simplement que le nombre de patientes diagnostiquées à un stade avancé ou métastatique est relativement faible, 25 % des cas. Sur ce médicament, elle dit tout de même que c'est un seul traitement après les six cycles de combinaison qui peut être bénéfique pour le confort et la qualité de vie des patientes, qui peut permettre d'espérer une stabilité. Le passage à l'hôpital est vu comme un critère de bien-être. La perfusion de seulement 30 minutes permet de libérer l'esprit et d'alléger la charge mentale de la maladie, maintient une bonne qualité de vie. Ils demandent

tout de même qu'il y ait une amélioration des soins de support, de l'éducation thérapeutique et une télésurveillance en ville.

Dans la conclusion, ils reviennent aussi sur le peu nombre de malades dans les études. Il serait vain d'attendre des études avec un nombre de patientes plus élevé. Ils reviennent sur le peu d'options thérapeutiques et une efficacité relative des traitements actuels, en conclusion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Julien, c'est à toi.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Merci. Je ne vais pas reprendre toutes les données que nous avons déjà évaluées ici et qui ont déjà été présentées pour l'essentiel. On ne va pas beaucoup parler du statut pour le *mismatch repair*. Je vais juste rappeler en quelques mots ce que c'est. Quand on a une déficience du mécanisme de *mismatch repair*, cela correspond à l'instabilité des microsatellites, les types MSI. Pour rappel, c'est ce qui correspond au syndrome de Lynch, même si toutes les anomalies du *mismatch repair* dans le cancer de l'endomètre ne sont pas liées à un syndrome de Lynch, puisqu'il y a également des anomalies somatiques, donc uniquement au niveau tumoral.

En gros, cela correspond à un déficit de réparation de l'ADN, ce qui entraîne une augmentation énorme d'un algorithme de la quantité de charge mutationnelle dans l'ADN. Des études qui ont étudié la conséquence que cela avait en termes de néo-antigènes montraient une augmentation fois 50 du nombre de néo-antigènes dans les cellules tumorales MSI par rapport aux cellules tumorales à l'opposé, MSS.

C'est ce qui explique le fait que soit attendu avoir une meilleure réponse à l'immunothérapie. Le fait qu'on s'attende à ce que les tumorales MSI aient une bonne réponse à l'immunothérapie, ce n'est pas du tout quelque chose de nouveau. De nombreuses publications existent à ce sujet depuis 2015. Pour vous remettre en perspective, il y a une AMM américaine, il y en a également une européenne d'ailleurs, qui date de 2017 pour le pembrolizumab, une autre immunothérapie, toutes tumeurs dédiées aux tumeurs MSI. C'était dans le cadre d'une procédure accélérée aux USA, mais c'est juste pour illustrer le fait que ce n'est pas nouveau, le fait qu'on s'attende à avoir de meilleures réponses à l'immunothérapie dans les tumeurs MSI.

Pour l'étude, je vais rappeler le plan d'analyse parce qu'au final, c'est ce que l'on va discuter. C'est la séquence d'analyse. Vous avez compris que les patientes qui étaient incluses dans cette étude, qu'elle soit dMMR ou pMMR, avec ou pas l'anomalie moléculaire. Le plan d'analyse était de commencer par regarder la survie sans progression dans la population dMMR, celle où l'on s'attend à ce que cela marche le mieux, puis si c'est positif, on passe en survie sans progression dans la population globale, ensuite si c'est positif, on passe à la survie globale en population globale. Tout cela est bien, positif, ce qui fait qu'à la fin, on a un essai positif sur tout.

Se pose la question de savoir si le bénéfice est porté exclusivement par les patientes dMMR. Ce qui est certain, c'est qu'il y a une interaction, c'est-à-dire que cela marche beaucoup mieux chez les patientes de dMMR. C'est ce que disent les données et c'est évident en clinique. Il n'y

a pas de doute sur le fait que l'on a d'excellentes réponses très souvent dans les situations dMMR et c'est tout de même nettement moins prégnant dans les situations observables dans les situations pMMR.

Une fois que l'on a dit cela, on peut regarder ce qui se passe dans les sous-groupes, même s'il n'y a pas de consommation du risque alpha pour cette analyse, c'est une analyse en sous-groupe qui était évidemment prévue a priori dans le sous-groupe pMMR. Il y a l'air d'y avoir un bénéfice qui est d'ampleur beaucoup plus modeste en termes quantitatifs. En tout cas en survie sans progression, il y a une nette tendance en survie globale sur une analyse dont on aura des données à plus long terme avec peut-être un peu plus de puissance dans le futur.

Je vais également citer, pour avoir une idée globale de la situation, que l'immunothérapie fait de toute façon déjà partie du standard thérapeutique de toutes les malades, puisqu'avant, celles qui n'ont pas eu reçu d'immunothérapie en première ligne sont traitées en deuxième ligne de traitement par l'association de pembrolizumab et de lenvatinib, qu'elles soient MSI ou MSS. Dans cette étude, il y avait la même constatation d'un bénéfice principalement chez les patientes MSI, mais qui semblait également présent dans la situation MSS, un peu à mettre en parallèle avec ce qu'on observe dans cette étude.

Je peux également citer une autre étude qui a étudié une immunothérapie, le pembrolizumab, en première ligne, avec des résultats moins matures. Pour l'instant, on a encore moins de suivi pour cette autre étude, mais qui retrouve la même chose, c'est-à-dire un bénéfice en termes de PFS en population globale, un bénéfice plus important dans la sous-population dMMR et un bénéfice un peu plus important numériquement avec le pembrolizumab. Mais on ne peut pas faire de comparaison indirecte comme cela, puisque le *hazard ratio* est à 0,54 dans cette autre étude en faveur du bras pembrolizumab.

En conclusion, la question qui nous est posée est : maintient-on ou pas l'accès précoce dans la population qui, maintenant se retrouve exclu de l'AMM, pour une raison que je ne comprends toujours pas bien, de stratégie de dépôt de dossier par le laboratoire ? A vous de juger. Personnellement, comme l'étude est faite globalement, qu'il a l'air d'y avoir tout de même un bénéfice, même s'il est de faible ampleur, également dans la population pMMR, le fait que les immunothérapies feront partie de l'arsenal thérapeutique et que, clairement, le fait de l'introduire en association avec la chimiothérapie, c'est associé à une moindre recherche toxique que de le mettre en deuxième ligne associé au lenvatinib, mon avis est favorable, même si je reconnais que cela mérite discussion. Je serai à votre disposition.

Je peux aussi témoigner peut-être du fait que c'est effectivement devenu le standard, je pense, pour tout le monde, je n'ai pas notion de voix vraiment discordante dans la communauté, depuis qu'il est disponible en accès précoce, et c'est utilisé par tout le monde à peu près partout.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Julien. Sylvie ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On avait décidé que ce serait Clara qui parlait. Je voulais juste poser une question à Julien, c'est concernant le statut non connu. Parce que là,

ce que je vois, c'est un essai où l'effet global est montré sur la survie et la PFS, mais il y a effectivement 75 % de la population totale qui a un effet moindre, puisque de façon, les tests d'interaction sont largement significatifs, ce sont des tests qui ne sont pas très puissants, donc on est satisfait de montrer qu'effectivement, il y a une hétérogénéité des faits. C'est ce que tu viens de dire, ça rejoint la clinique, l'effet est beaucoup plus important chez les femmes qui ont des tumeurs dMMR versus les autres.

Mais dans les autres, quelque chose dont tu ne parles pas tellement, même si l'effet existe, mais il est moindre, puisque c'est des HR de l'ordre de 0,8 et la survie n'est pas significative, mais on n'est pas très loin, comme tu dis. Ce qui m'a gênée, c'est le fait qu'on mélange dans les non-dMMR, des pMMR et des non-testées. Ma question, c'est qu'en penses-tu ? Les non-testées ne sont-ils forcément pas dMMR ? Est-ce parce que ce n'est pas disponible sur tout le territoire ou dans les pays qui ont fait cet essai ? Que fait-on en France ? Est-ce testé tout le temps ou pas ? C'était une question dont je voulais une réponse.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Ce que je pourrais répondre de façon claire, c'est : en pratique, a-t-on accès au statut MSI ? La réponse est oui. Je n'ai pas de patientes, et je n'ai pas connaissance de patientes prises en charge dans mon service où on n'a pas connaissance du statut MSI parce que c'est maintenant disponible par immunohistochimie, c'est simple. Il y a des caractéristiques de l'immunohistochimie qui obligent à confirmer en biologie moléculaire, mais ce n'est pas tant parce qu'on a un doute sur le statut dMMR ou pas dMMR, c'est parce que cela indique ou pas la consolidation d'oncogénétique 0.19.18, puisque certaines anomalies sont associées au syndrome de Lynch, d'autres non.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y avait plus de 10 % de femmes qui avaient un statut non connu, j'ai trouvé que c'était beaucoup.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- C'est beaucoup, cela ne correspond pas à la clinique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans ton expérience, il n'y en a pas ?

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- C'est ça, exactement. C'est propre à l'étude, c'est une étude de première ligne, donc est-ce qu'il y en a qui ne l'avaient pas encore, c'est une étude internationale, y a-t-il un problème d'accès dans certains pays ? En tout cas, cela ne correspond pas à la clinique française, effectivement.

Dans les analyses en sous-groupe, si je ne me trompe pas, j'avais vu trois lignes et j'avais interprété cela comme étant d'un côté les dMMR, de l'autre côté les pMMR ensuite de l'autre côté les non-classées. Je me suis trompé dans ma compréhension du *forest plot* ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai regardé que le test d'interaction que nous a envoyé le laboratoire et il n'y a que deux groupes, il n'y a pas trois strates.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- D'accord parce que dans la publication, il y a trois strates, une pour les dMMR, très fortement positive, une pour les pMMR, dont on a parlé, qui est limite significative, et une autre qui est les non-classées et qui ressemble plus en termes d'ampleur d'effet aux dMMR.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais ça rejoint à une des questions que j'avais qui était : si on mélange les deux et qu'on trouve un effet moindre dans les pMMR et les non-testées, ce n'est pas parce que le groupe est pollué par des dMMR, parce que l'effet est tellement important et majeur.

et si la non-connaissance du statut est aléatoire.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Logiquement, on s'attend à ce qu'il y ait un quart des 10 % maximum qui soit des dMMR, si la non-connaissance du statut est aléatoire.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Je vais me remettre la publication sous les yeux, mais pour moi, dans la publication, la question ne se posait pas, parce que le sous-groupe pMMR était vraiment uniquement les pMMR.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans ce que nous a envoyé le laboratoire avec le test d'interaction, je suis sûre qu'il n'y a que deux groupes, parce que c'est présenté comme ça. Il y a les d et les p.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Le total fait le total d'inclusion.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Je comprends très bien ta remarque.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne sais pas si Clara voulait rajouter quelque chose, puisque c'est elle qui devait parler.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Ils ne s'appellent pas pMMR et non-classées dans le sous-groupe. Ce que tu dis est inquiétant, mais cela ne correspond pas à ce qui est écrit. Non, exactement, je suis en train de reprendre. En plus, c'est un critère de certification, il n'y a aucun statut inconnu a priori.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- J'ai en tête comme Sylvie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La cheffe de projet veut intervenir.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, effectivement, comme Julien Péron l'a précisé, dans l'étude, il y avait bien deux sous-populations, les dMMR/MSI-H versus les pMMR/MSS. C'est un critère de stratification, donc le statut était connu pour l'ensemble des patientes incluses dans l'étude. Les chiffres qui vous ont été présentés juste avant, c'étaient les chiffres recueillis dans le cadre de l'accès précoce, pré-AMM, réalisé indépendamment du statut MMR. C'est dans ce cadre qu'on a noté environ 10 % de patientes pour lesquelles le statut MMR était inconnu. Et pour préciser, c'est à la demande de l'ANSM que la précision sur le statut inconnu vis-à-vis de cette déficience du système de mésappariement des bases a été ajoutée à l'indication faisant l'objet de cette demande d'AP, mais initialement, ce n'était pas précisé.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Pour compléter et corriger ce que je disais, le troisième sous-groupe qui existait dans la publication était quelque chose qu'ils appellent dMMR *derives*

0.24.12, mais qui est rigoureusement identique au sous-groupe dMMR, donc on n'en parle pas. Je ne sais pas ce que cela veut dire d'ailleurs.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. Ce que je veux rajouter, c'est un peu ce que tu as dit, Julien, c'est qu'il y a un rationnel pharmacologique pour expliquer la différence des faits. C'était parfaitement connu avant la mise en place de l'essai RUBY, c'est même dans leurs hypothèses sur le bénéfice où ils attendent un effet beaucoup plus important dans la sous-population dMMR. Finalement, ils ne se donnent pas les moyens d'aller vérifier un effet dans la population pMMR et le laboratoire justifie le fait de ne pas aller chercher cette efficacité en disant je cite « l'anticipation d'une amplitude d'effet sans doute plus hétérogène dans le sous-groupe pMMR qui n'aurait probablement pas permis de garantir la faisabilité d'une telle étude. » Cela veut dire qu'ils justifient ça en disant que dans 75 % de l'effectif qui va recevoir le traitement, ils ne se donnent pas les moyens d'aller chercher s'il y a vraiment un effet, et au-delà du fait qu'il y a un effet, de pouvoir quantifier et mesurer cet effet.

Cela me pose un problème dès le départ sur la conception de l'étude et sur l'idée que, tant pis, pour trois quarts de la population, on n'aura pas la réponse, on ne saura pas quantifier l'effet, on sait qu'elle sera différente, puisque c'est comme ça qu'on a conçu l'essai, mais on ne va pas se donner les moyens d'aller le chercher. C'est d'autant plus difficile à admettre que cette population, c'est trois quarts de l'effectif complet. Cela veut dire que même si c'est moins efficace, il y a de facto plus de patientes incluses, et on s'attend tout de même à ce que l'on soit en capacité de montrer un effet, ou c'est que l'effet est vraiment faible ou petit.

Il y a un essai concurrent. Je ne sais pas si c'est celui que tu cites sur le pembrolizumab, qui est à peu près équivalent dans la même population, et eux ont une stratégie d'analyse où ils se donnent les moyens d'aller vérifier dans les deux populations. C'est possible, c'était faisable et c'est un choix délibéré du laboratoire que de ne pas nous donner les éléments dans cette population dès le départ, qui, encore une fois, représente trois quarts de l'effectif.

Au final, après, on se retrouve avec quoi ? On se retrouve avec des résultats qui, avant qu'on demande les tests d'interaction, étaient compatibles avec une interaction, puisque la différence d'effet entre les deux sous-groupes est vraiment trop importante. En gros, l'estimation ponctuelle des pMMR n'est pas comprise dans l'intervalle de confiance des dMMR. L'interaction était très fortement suspectée, et c'est pour cela qu'on l'a demandé. L'idée derrière, c'est de se dire que s'il n'y a pas d'interaction, la différence d'effet reste compatible avec le hasard, auquel cas, on peut prendre l'effet observé dans la population en ITT comme l'effet le plus représentatif de celui que l'on attend dans cette sous-population.

Par contre, s'il est significatif, la différence qu'on observe ne s'explique pas uniquement du fait du hasard. Il y a bien une différence en termes de survie sans progression et une différence de survie globale. On ne peut pas imputer un risque de fausse découverte puisque, de facto, c'était dans les hypothèses de base de la construction de l'étude. C'est incompatible, pour moi, avec une fausse découverte. Il y a un rationnel solide à la fois pharmacologique, sur la planification de l'étude, et sur les résultats des autres essais. Il n'y a pas de fausse découverte. Auquel cas, la meilleure estimation de l'effet traitement, si le test d'interaction est significatif,

ce n'est plus ce que l'on observe en ITT, mais c'est bien ce que l'on observe dans le sous-groupe pMMR.

Au total, on se retrouve avec une décision qui est compliquée parce que le laboratoire a fait un mauvais choix, qui nous met en difficulté pour répondre à la taille d'effet dans une population qui représente trois quarts de la cible du traitement. La population, actuellement, ne peut pas être considérée comme inférentielle parce qu'elle ne faisait pas partie de la stratégie d'analyse, et que maintenant, on est obligé de faire avec les résultats. Les résultats, comme l'a souligné Sylvie, restent compatibles avec un effet, mais ce n'est pas satisfaisant. Il faut impérativement que les laboratoires, quand il y a des différences d'effets aussi importantes, nous permettent de répondre à la question dans les deux populations.

Sylvie, tu voulais rajouter quelque chose ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, mais on peut se mettre du côté des patientes, effectivement, je pense qu'il y a un effet qui est moindre que chez les dMMR, mais qui existe tout de même. Des HR à 0,7 ou 0,8, on en a vus souvent et ça me semble aussi pertinent pour les patientes. J'avais plutôt tendance à être permissive, parce que l'interaction existe, mais elle est quantitative. C'est ce qu'a dit Julien clairement dès le début. Il le savait, c'est une hypothèse et ça va dans le sens de ce qui est prévu, c'est que l'effet est beaucoup plus prononcé chez les femmes qui ont des tumeurs dMMR, mais il n'est pas nul chez les autres.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Un argument que je peux vous fournir, qui n'est pas vraiment basé sur les données, mais qui est néanmoins celui qui a emporté ma décision de l'implémenter sans en douter en pratique, c'est que de façon pratico-pratique, comme toutes les patientes auront de l'immunothérapie encore une fois, je préfère pour préserver leur qualité de vie mille fois l'administrer en première ligne associée à la chimiothérapie, qu'en deuxième ligne associée au lenvatinib, ce qui est l'associé à une charge toxique plus importante. Ce qui fait que de façon pratico-pratique, je ne crois pas que beaucoup de gens aient de doutes, dans le monde où l'on peut faire l'immunothérapie en première ou en deuxième ligne, sur le fait de privilégier de le faire en première ligne au moment où c'est le moins toxique.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je suis entièrement d'accord, mais après comment on remonte ces problématiques de conception d'études qui sont inadaptées pour répondre à cela ? On est d'accord que les résultats ne nous mettent pas en difficulté, mais d'autres fois on va se retrouver dans la même situation et peut-être que le HR ne sera pas aussi important, et on va se mettre dans une situation de doute.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Sur le principe, je suis d'accord. D'ailleurs, ces deux populations en termes d'immunothérapie sont tellement différentes et attendues et connues différentes depuis si longtemps qu'en réalité, une étude logique aurait été une étude exclusivement chez des patientes pMMR. Parce que chez les dMMR, la question n'est pas celle-là, mais c'est : faut-il encore faire de la chimiothérapie ? D'ailleurs, on a un essai français qui évalue cela, c'est l'essai DOMENICA, parce que l'immunothérapie marche tellement bien

que la question n'est plus : faut-il en faire ?, c'est : faut-il encore faire de la chimiothérapie avec ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est important comme commentaire. Clara, Sylvie, vous avez fini ? OK. Michel ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Julien, Clara et Sylvie, vous répondez à ma question, d'après ce que j'ai compris. Si on est dans ce groupe bien faisant pour un petit nombre, on ne sera pas malaisant pour un grand nombre si on donne le médicament.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je l'ai demandé, Michel.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Justement, pour nuancer ce que vient de dire Michel Clanet, je me pose une question par analogie avec les cancers digestifs. On comprend très bien que dans la population MSI, il y ait une efficacité indiscutable du fait des néo-antigènes. En revanche, dans la population pMMR, comme je réfléchis par analogie avec les cancers digestifs, on a très envie de penser que l'effet soit conditionné par l'expression de PD-L1 dans la tumeur. Je ne sais pas si cela a été regardé et si c'est pertinent pour les cancers digestifs, mais dans ce cas, on peut imaginer que dans cette population à la fois vaste et hétérogène sur le plan de l'expression de PD-L1, il puisse y avoir une efficacité chez les gens qui surexpriment PD-L1 et, au contraire, un effet nul voire délétère chez les gens qui ne l'expriment pas. Je ne sais pas si on a des précisions sur ce point qui me semble très important.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, il y a évidemment eu des analyses extensives en termes de recherche translationnelle pour essayer d'identifier. Vu qu'on a l'impression que cela a l'air de marcher chez quelques personnes, mais loin de marcher chez tout le monde dans la population pMMR, évidemment, on a très envie d'avoir un biomarqueur en plus. Le CPS ou le statut PD-L1, globalement, ne fonctionne pas. Par contre, dans l'étude RUBY, il y avait un effet, qui est vraiment de la recherche post hoc, exploratoire, ce n'était vraiment pas prévu au protocole, mais il y a un effet qui est exclusivement chez les patientes de pMMR, dans le sous-groupe, avec une mutation de P53. C'est une mutation récurrente dans le cancer de l'endomètre.

En gros, on classe nos cancers au stade localisé en quatre grandes familles pronostiques avec des implications thérapeutiques, qui sont soit on est pôle muté, soit on est MSI, soit on est P53 et si on n'est au rien de tout cela, on est quadruple ou on est triple négatif, on est non-spécifique. Le bénéfice s'est retrouvé exclusivement chez les P53. Comme c'est post hoc, pour l'instant, on a du mal à se dire qu'on va effectivement l'utiliser dans la pratique, d'autant plus que cela n'a pas été retrouvé dans des essais de phase II.

A ma connaissance, les résultats de l'étude avec le pembrolizumab, dont on désespère de voir cette analyse en sous-groupe pour voir si elle confirme ou pas cette découverte, sont attendus avec impatience. Il y a des pistes, mais ce ne sera certainement pas PD-L1, mais peut-être P53, mais cela mérite d'être confirmé. Comme on aura une deuxième étude, on va pouvoir le faire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- J'ai une question à Julien. Tu as dit que l'on pouvait se poser la question de commencer une immunothérapie directe ou non associée à la chimiothérapie, pembrolizumab versus dostarlimab, tu choisis quoi ?

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Si j'ai le choix, pour l'instant, je choisirais tout de même le dostarlimab, enfin, je veux dire peu importe, parce que c'est probablement un peu pareil, mais aucun ne m'empêchera de dormir. Mais imaginons que je suspecte que les molécules aient un mécanisme d'action différent et que cela marche différemment, ce qui n'est pas forcément le cas, le dostarlimab a plus de données de suivi pour l'instant, il y a tout de même encore un niveau de preuve un peu au-dessus pour le dostarlimab dans l'endomètre, sachant que c'est un argument qui sera certainement effacé à la prochaine communication du pembrolizumab.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- La valorisation serait la même.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, certainement. Voire même, on réfléchira sur les arguments développés par Clara, sur le fait qu'ils ont mieux prévu leur plan d'analyse et qu'on aura peut-être un niveau de preuve qu'on pourra considérer comme supérieur parce qu'il y aura eu une dépense du risque alpha dans le sous-groupe pMMR. Néanmoins, là, on n'en est pas là parce qu'on parle d'accès précoce.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci. J'ai une question pour Julien. Tu dis que tu te poses la question de faire ou non une chimiothérapie, mais pour celles qui ne sont pas dans la cible en réalité, ça marche moins bien que les autres. Il y a un effet, mais il est moindre. A-t-on des données versus chimiothérapie pour dire qu'on va arrêter la chimiothérapie à tout le monde et commencer là-dessus ? Cela me paraît tout de même un peu surprenant.

Après, pour celles qui ne sont pas dans le groupe où ça marche bien, la qualité de vie n'est-elle pas détériorée ? Vivent-elles bien ce moment-là ? C'est ce que je voudrais savoir. Merci.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Quand je disais « on se pose la question », ce n'est pas une question qu'il faut se poser en pratique clinique. C'est une question qui est posée scientifiquement dans le cadre d'un essai randomisé qui s'appelle DOMENICA, qui évalue chez les patientes MSI l'immunothérapie seule. Ce n'est pas une question de tous les jours.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, d'accord. J'ai cru comprendre que c'était en clinique. C'est pour ça que j'étais un peu surprise.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Après, comme tous les gros centres français participent à cette étude française, on se la pose tous, c'est presque de la pratique clinique, néanmoins ce n'est pas du standard, c'est de l'essai clinique.

Pour la deuxième question, oui, il y a des données de qualité de vie qui sont exploratoires, qui sont plutôt favorables au bras immunothérapie, notamment dans le sous-groupe MSI. C'est lié au fait que le traitement, quand il n'y a pas d'événement indésirable bénin, ce qui reste, en tout cas pour les événements graves, une incidence modérée, c'est un traitement d'immunothérapie qui est bien toléré, et comme ça retarde la rechute, ça améliore la qualité de vie.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- J'avais juste une petite remarque par rapport à la lecture du résultat. Si on accepte de regarder un résultat exploratoire de sous-groupe pour les pMMR avec un *hazard ratio* qui est de 0,76 et dont la limite supérieure est à 0,98, si on l'accepte de regarder ce résultat, peut-on attester que le produit apporte un changement substantiel pour répondre aux critères d'innovation pour le produit ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur le plan statistique, pour moi, le fait que le test d'interaction soit significatif, ça autorise effectivement à regarder spécifiquement l'effet distingué dans chaque sous-groupe. D'autant plus que la randomisation était stratifiée sur ce critère, donc on n'a même pas en arrière-goût le fait qu'il puisse y avoir un biais de confusion.

Après, effectivement, comme on l'a dit tout à l'heure, l'effet est modeste, avec un intervalle de confiance soit qui est compatible avec une absence d'effet, comme tu viens de le dire, que ce soit en PFS puisque la borne supérieure est à 0,99, ou en survie, puisque la borne de l'intervalle de confiance est à 1,04.

Enfin, pour aller dans ton sens, on peut en plus rappeler, comme on l'a dit tout à l'heure, que le risque alpha est à 5 %, ce qui ne prend pas tellement en compte la multiplicité des analyses qui sont faites. Si on prend un risque alpha plus faible, on va dépasser la borne d'efficacité.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Pour l'appréciation plus clinique de cela, je rappelle la problématique. On n'arrive pas encore à identifier parmi les patientes pMMR celles qui ont un bénéfice. Par contre, celles qui ont un bénéfice, quand on regarde la courbe qui est maintenant largement attendue avec les immunothérapies, on retrouve toujours la même chose : celles qui répondent, répondent longtemps et oui, pour elles, on améliore leur parcours de vie. Le problème, c'est que c'est une minorité de ces patientes pMMR traitées par immunothérapie. Cela reste intéressant pour elles. Dans le contexte où c'est déjà devenu le standard actuel, que les données ne sont pas négatives, qu'il n'y a pas de nouvelles données négatives par rapport au produit, que l'accès précoce est déjà utilisé et que, de toute façon, l'immunothérapie est utilisée dans la ligne ultérieure, très honnêtement, je ne verrais pas bien le sens que cela aurait de bloquer.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Juste sur le plan bibliographique, sais-tu s'il y a d'autres essais en cours qui vont arriver ? Ou pour l'instant, on s'attend juste à la mise à jour de l'essai RUBY, à l'actualisation des données pour l'OS ?

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Il y a l'essai pembrolizumab, que tu connais, puisque tu l'as cité tout à l'heure. Il y a des essais d'association de pembrolizumab plus d'inhibiteurs de PARP qui vont arriver, du OE, etc. Et il y a l'essai DOMENICA qui va poser la question de l'immunothérapie en monothérapie. C'est le dostarlimab, encore une fois, qui est étudié, mais en monothérapie, c'est un essai académique. Je ne sais pas s'il sera présent dans une quelconque fiche d'industriel.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Pour l'instant, on est dans cette sous-population pMMR et avec ce traitement à savoir immunochimiothérapie suivie de l'immunothérapie. Il n'y a rien d'autre que l'actualisation des données RUBY ?

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- S'il n'y a plus d'autres commentaires, c'est un dossier qui est difficile. Au niveau du bureau, on n'avait pas vraiment tranché. On attendait vos expertises. Clairement, on voit bien qu'il y a un effet qui n'est pas énorme, mais qui est tout de même présent, qu'il y a pas mal de questionnements au niveau des populations, de la stratification. Je vous laisse voter.

La cheffe de projet voulait intervenir.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Juste pour faire suite aux dernières interventions, à noter et pour rappel, vous avez évalué un dossier d'autorisation d'accès précoce pré-AMM dans cette même sous-population, la sous-population pMMR-MSS, qui concernait cette fois une association de traitement, IMFINZI en association avec LYNPARZA, le durvalumab en association avec l'olaparib. Pour rappel, vous aviez refusé l'octroi de cet accès précoce, notamment au motif de l'existence d'un traitement approprié et de la non-satisfaction du critère de présomption d'innovation.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- C'est l'essai du OE que j'ai évoqué brièvement tout à l'heure. Oui, le traitement approprié, c'était le JEMPERLI seul qu'on avait considéré à l'époque. Les choses s'enchaînent. Le fait d'adjoindre l'olaparib, si vous vous souvenez, c'est qu'ils avaient comparé l'association olaparib plus immunothérapie à rien. Ils montraient que ça faisait mieux, mais il n'était pas clair du tout quelle était la valeur ajoutée de l'olaparib dans la balance. Or, dans le monde où l'on sait déjà que l'immunothérapie augmente un peu les choses, le fait de rajouter l'olaparib, c'est la question, c'est ce qu'on a envie d'étudier spécifiquement. Il n'y avait pas de raison de dire oui à l'olaparib qui, en plus, a son propre cortège de toxicité. Je ne sais pas trop comment ça peut interagir avec notre décision du jour.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Si jamais on refusait l'accès précoce, il faudrait voir l'association précédente, si je comprends bien la cheffe de projet, du coup il n'y aura plus de traitement.

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Ça n'aurait vraiment aucun sens qu'on enlève le dostarlimab pour mettre le durvalumab ou l'olaparib.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je pense que c'était la remarque de la cheffe de projet.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote. Je ne vous donne pas d'orientation de bureau parce qu'on n'en avait pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Vous avez voté à l'unanimité pour l'accès précoce.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Oui, la cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Si cela vous convient, on vous propose de préciser dans l'avis que la CT souhaite être destinataire des données finales de survie globale, selon le statut MMR, dans les deux sous-populations concernées par ce traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, absolument. D'accord, Julien ?

M. Le Dr PERON, membre de la CT.- Oui, impérativement, bien sûr.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce sera précisé comme ça pour le droit commun et pour le potentiel renouvellement d'AP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

consolidation d'oncogénétique, 7
derives, 9

OE, 15