Décision n° 2024.0364/DC/SEM du 19 décembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib) en association

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 décembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée aux spécialités IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) en association ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTRAZENECA pour les spécialités IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib), reçue le 23 septembre 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 3 octobre 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 21 novembre 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 26 novembre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 décembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne les médicaments IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) dans l'indication :

« IMFINZI, en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué dans le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui sont candidates à un traitement systémique, suivi d'un traitement d'entretien par IMFINZI en association à l'olaparib dans le cancer de l'endomètre qui ne présente pas de déficience du système MMR (pMMR).

LYNPARZA 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. », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ASTRAZENECA a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer de l'endomètre représente la 4ème cause de cancer chez la femme en France, dont le taux de survie à 5 ans est estimé à 20-26% au stade avancé. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patientes peut être altérée durablement.

Néanmoins, la CT a considéré que :

- Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) est indiquée au même niveau de la stratégie thérapeutique, à savoir dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique et ce quel que soit leur statut tumoral MMR/MS ; est disponible actuellement en France dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce ; et dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient, au regard de l'apport prévisible du traitement faisant l'objet de la demande d'accès précoce.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée bien qu'il s'agisse d'une maladie grave et invalidante car il existe un traitement approprié.
- Cette association de médicament n'est pas présumée innovante (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car les nouvelles données soumises issues d'une comparaison indirecte entre l'étude RUBY (étude pivotale de JEMPERLI (dostarlimab)) et l'étude DUO-E (étude pivotale de l'association IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib)) ne permettent pas de mieux positionner cette séquence de traitements par rapport au dostarlimab (JEMPERLI) en association à la chimiothérapie suivi par dostarlimab en monothérapie, du fait de faiblesses méthodologiques rendant difficile l'interprétation des résultats. Cette association n'est donc pas susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans leur prise en charge. Malgré un plan de développement clinique jugé adapté pour l'association IMFINZI-LYNPARZA (comprenant une étude de phase III, contrôlée versus le standard de prise en charge au moment de l'étude, randomisée et en double aveugle), la spécialité JEMPERLI (dostarlimab), indiquée au même niveau de la stratégie thérapeutique pour la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique, dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour les patientes au regard de l'apport prévisible du traitement faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Au demeurant, il n'existe pas de données robustes permettant de comparer IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib) à JEMPERLI (dostarlimab) tant en matière d'efficacité que de tolérance. L'association IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib) n'est pas susceptible de couvrir davantage le besoin médical partiellement couvert dans cette pathologie.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour les indications « traitement de première ligne pour les patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR), par IMFINZI (durvalumab), en association au carboplatine et au paclitaxel, suivi d'un traitement d'entretien pour les patientes dont la maladie n'a pas progressé durant la phase de traitement par IMFINZI (durvalumab) en association au carboplatine et au paclitaxel, par IMFINZI (durvalumab) en association à LYNPARZA (olaparib) ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 19 décembre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

durvalumab

**IMFINZI 50 mg/ml -
LYNPARZA 100 mg et 150
mg**

Solution à diluer pour perfusion/ Comprimé pelliculé

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 11 décembre 2024

→ Cancer de l'endomètre

→ Adulte

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans les indications suivantes :

- **IMFINZI (durvalumab) :** « IMFINZI en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué en première ligne de 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). »
- **LYNPARZA (olaparib) :** « LYNPARZA est indiqué 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. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

Les spécialités sont destinées à traiter une maladie grave et invalidante car le cancer de l'endomètre représente la 4ème cause de cancer chez la femme en France. Il s'agit d'une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patientes, avec un taux de survie à 5 ans estimé entre 20 % et 26 % au stade avancé. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patientes peut être altérée durablement.

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) :

- est indiquée au même niveau de la stratégie thérapeutique : dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique et ce quel que soit leur statut tumoral MMR/MS ;
- est disponible actuellement en France dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce ;
- dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient, au regard de l'apport prévisible du traitement faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

La mise en œuvre du traitement peut être différé bien qu'il s'agisse d'une maladie grave et invalidante car il existe un traitement approprié.

IMFINZI (durvalumab) 50 mg/ml et LYNPARZA (olaparib) 100 mg et 150 mg, ne sont pas susceptibles d'être innovants dans l'indication considérée car :

- les nouvelles données soumises issues d'une comparaison indirecte entre l'étude RUBY (étude pivotale de JEMPERLI (dostarlimab)) et l'étude DUO-E (étude pivotale de l'association IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib)) ne permettent pas de mieux positionner cette séquence de traitements par rapport au dostarlimab (JEMPERLI) en association à la chimiothérapie suivi par dostarlimab en monothérapie, du fait de faiblesses méthodologiques rendant difficile l'interprétation des résultats ;
- malgré un plan de développement clinique jugé adapté (comprenant une étude de phase III, contrôlée versus le standard de prise en charge au moment de l'étude, randomisée et en double aveugle), la spécialité JEMPERLI (dostarlimab), indiquée au même niveau de la stratégie thérapeutique pour la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique, dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour les patientes au regard de l'apport prévisible du traitement faisant l'objet de la demande d'accès précoce ;

- au demeurant, il n'existe pas de donnée robuste permettant de comparer IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib) à JEMPERLI (dostarlimab) tant en matière d'efficacité que de tolérance ;

IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib) n'est pas susceptible de couvrir davantage le besoin médical partiellement couvert dans cette pathologie.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude DUO-E	11
3.2.2 Comparaisons indirectes (2024)	18
3.3 Profil de tolérance	19
3.3.1 Données issues du PBRER et du Plan de Gestion des Risques (PGR)	22
3.4 Données d'utilisation	22
3.5 Modification du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	23
4. Discussion	23
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	24
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	24
5.2 Absence de traitement approprié	24
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	25
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	25
5.5 Recommandations	25
6. Annexes	25

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Contexte	<p>La Commission de la Transparence a déjà évalué les spécialité IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) dans le cadre de la séquence IMFINZI en association au carboplatine et au paclitaxel suivi d'un traitement par IMFINZI en association à LYNPARZA (olaparib) dans cette indication.</p> <p>La Commission avait alors conclu en faveur de l'existence d'un traitement approprié et de la possibilité de différer le traitement dans ce contexte. Le Collège de la HAS a décidé d'un refus de la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM (Avis du 15/05/2024 et décision du 23/05/2024)¹.</p> <p>Le laboratoire sollicite de nouveau une autorisation d'accès précoce dans le même périmètre d'indication.</p>
Indications concernées par l'évaluation	<ul style="list-style-type: none"> – IMFINZI (durvalumab) : « IMFINZI en association au carboplatine et au paclitaxel est indiqué en première ligne de 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) ». – LYNPARZA (olaparib) : « LYNPARZA est indiqué 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 ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>durvalumab (L01FF03)</p> <p>IMFINZI 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre de 10 ml (CIP : 34009 550 581 4 4) – 1 flacon en verre de 2,4 ml (CIP : 34009 550 581 5 1) <p>olaparib (L01XK01)</p> <ul style="list-style-type: none"> – LYNPARZA 100 mg, comprimés pelliculés Plaquette (Alu/Alu) – boîte de 112 comprimés (2x56) (emballage multiple) (CIP : 34009 301 441 9 0) – LYNPARZA 150 mg, comprimés pelliculés Plaquette (Alu/Alu) – boîte de 112 comprimés (2x56) (emballage multiple) (CIP : 34009 301 442 1 3)
Laboratoire	Laboratoire AstraZeneca (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) bénéficient d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce</p> <p>IMFINZI (durvalumab)</p> <p>Date initiale (procédure centralisée) : 21/04/2021</p> <ul style="list-style-type: none"> – Date des rectificatifs et teneur (variation de type II) : 26/07/2024 <p>LYNPARZA (olaparib)</p>

¹ HAS. Avis Commission de la Transparence du 15 mai 2024 et décision collège du 23 mai 2024 relatifs à l'évaluation de JEMPERLI.

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
<p>Date initiale (procédure centralisée) : 21/04/2021</p> <p>– Date des rectificatifs et teneur (variation de type II) : 12/08/2024</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p> <p>Dans le cadre de l'AMM, une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) a été demandée afin de caractériser davantage l'efficacité d'IMFINZI (durvalumab) en association avec le carboplatine et le paclitaxel suivi d'un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) avec ou sans LYNPARZA (olaparib) pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre primitif, avancé ou récidivant.</p> <p>Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est engagé à soumettre les résultats de la seconde analyse intermédiaire sur la survie globale (attendus en décembre 2025) de et les résultats finaux (prévus en décembre 2026) de l'étude DUO-E.</p>
Conditions et statuts	<p>– Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Posologies dans les indications évaluées	<p>Traitement d'induction : IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse. 1 120 mg en association à une chimiothérapie à base de platine 1 toutes les 3 semaines (21 jours) pendant un minimum de 4 et jusqu'à 6 cycle.</p> <p>Traitement d'entretien : durvalumab 500 mg toutes les 4 semaines en association à l'olaparib [en comprimés pelliculés] à raison de 300 mg deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.</p> <p>Pour plus de précision, se référer aux RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	<p>IMFINZI (durvalumab) : anticorps humanisé anti-PD1</p> <p>LYNPARZA (olaparib) : inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaines (anti-PARP).</p>
Mécanisme d'action	<p>IMFINZI (durvalumab) est un inhibiteur PD-1/PDL-1 qui augmente les réponses immunitaires antitumorales et augmente l'activation des lymphocytes T.</p> <p>LYNPARZA (olaparib) est un inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaines (PARP-1, PARP-2 et PARP-3) entraînant le blocage de la croissance tumorale.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Aux Etats-Unis, IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) ne disposent pas d'AMM dans cette indication.</p> <p>En Europe, des demandes de prise en charge sont en cours dans cette indication.</p>

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Autres indications de l'AMM	<p>Pour rappel :</p> <ul style="list-style-type: none"> – IMFINZI (durvalumab) est également indiqué dans le traitement des cancers du poumon, des voies biliaires, du CBNPC, et du carcinome hépatocellulaire. – LYNPARZA (olaparib) est également indiqué dans le traitement du cancer de l'ovaire, du sein, du pancréas et de la prostate. <p>Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 11 décembre 2024. – Contributions de parties prenantes : contribution écrite de l'association IMAGYN. – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer de l'endomètre est la 4^{ème} cause de cancer chez la femme en France. Après le cancer du sein, c'est le plus fréquent des cancers gynécologiques. Il touche généralement les femmes après la ménopause ; l'âge moyen au moment du diagnostic est de 68 ans.² Parmi les signes d'appels, on note les douleurs pelviennes et les saignements vaginaux. Le cancer de l'endomètre, récidivant ou avancé, est défini respectivement comme une maladie ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine ou avancée au-delà de l'endomètre, avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale.

Il est recommandé d'évaluer systématiquement le statut tumoral MMR (dépistage universel)³.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les taux de survie à 5 ans varient de 74 % – 91 % aux stades FIGO⁴ I/II à 20 % – 26 % au stade FIGO IV. On estime qu'environ 25 % des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade avancé ou métastatique (stades FIGO III/IV).⁵ Il est à noter que contrairement aux cancers avec un statut tumoral dMMR/MSI-H, qui répondent mieux à certaines immunothérapies, les cancers avec un statut tumoral pMMR/MSS ont une réponse plus limitée. Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre présentent de multiples symptômes cliniques tels que la douleur, la fatigue, des hémorragies utérines post-ménopausiques et des métrorragies qui peuvent avoir un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle. Comme pour d'autres localisations tumorales, la qualité de vie des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre peut être ainsi impactée durablement.⁶ Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

Selon GLOBOCAN, en 2020 le cancer de l'endomètre (ou cancer du corps de l'utérus) se situe au 4^{ème} rang des cancers les plus fréquents en France chez la femme avec une estimation de 10 982 nouveaux cas et 2 698 décès.⁷ Il survient majoritairement chez les femmes ménopausées. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans.⁸ Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont notamment la prise d'œstrogènes, un âge > 45 ans, l'obésité, l'utilisation de tamoxifène pendant > 2 ans, un syndrome de Lynch et des antécédents de radiothérapie pelvienne.^{8,9}

² InCa – Site : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Points-cles>

³ INCA. Evaluation du statut MMR tumoral - synthèse – 2021. Disponible sur : <https://www.ecancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Evaluation-du-statut-MMR-tumoral-synthese-2021>

⁴ Federation of Gynecology and Obstetrics

⁵ Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, Canlorbe G, et al. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference risk groups: Results from the FRANCOGYN study Group. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan;144(1):107-112

⁶ INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>.

⁷ Site : <https://gco.iarc.fr/>. Consulté le 22/08/2023.

⁸ INCa – Cancer de l'endomètre. Disponible en ligne sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-endometre/Quelques-chiffres>.

⁹ Passarelli K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Apr;35(2):157-165.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge actuelle du cancer de l'endomètre dépend notamment du stade de la maladie et du niveau de risque de récurrence. Selon les recommandations francophones pour la pratique clinique Saint-Paul de Vence 2023¹⁰ :

- **Aux stades avancés (stades FIGO III/IVA) : le traitement repose sur la chirurgie de cytoréduction en premier lieu si une résection complète est possible, ou après une chimiothérapie si la réponse est satisfaisante, associée à une chimiothérapie adjuvante par carboplatine/paclitaxel et à la radiothérapie externe. Le traitement par une curiethérapie complémentaire est possible dans certains cas.**

En 1ère ligne métastatique ou rechute :

- **L'hormonothérapie est recommandée uniquement chez un sous-groupe de patientes sélectionnées (maladie peu évolutive et carcinome endométrioïdes RH +, TP53 non muté, bas grade). Il n'y a pas de standard validé mais les progestatifs possèdent le meilleur niveau de preuve.**
- **La chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel est le traitement de référence dans les autres cas. Chez les patientes fragiles, la combinaison du carboplatine avec le paclitaxel fractionné, ou une monothérapie par carboplatine sont des options.**
- **En cas de rechute dans l'année suivant une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de platine, un traitement de 2ème ligne par lenvatinib/pembrolizumab peut être envisagé.**
- **En cas de statut dMMR, l'inclusion dans un essai clinique d'immunothérapie est une option.**

Il est à noter qu'il n'existe pas de données de comparaison directe entre la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Selon avis d'experts, la chimiothérapie doit être privilégiée dans les situations où l'hormonothérapie est considérée comme peu efficace.

Dans les recommandations américaines du NCCN 2024^{11,12}, il y a plus d'options de traitements adjuvants systémiques dans la prise en charge du cancer de l'endomètre par rapport aux traitements préconisés dans les recommandations françaises et européennes.

Il est à noter que le pembrolizumab en association à la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel a fait l'objet d'une étude clinique comparative versus chimiothérapie seule chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé (stade III ou IV) ou récidivant¹³. A ce jour il n'a pas été évalué par la Commission dans cette indication et n'a pas été intégré dans les recommandations françaises.

Il est également à noter que JEMPERLI (dostarlimab) en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel + carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par JEMPERLI (dostarlimab) est disponible dans le cadre du dispositif d'accès précoce depuis le 27 septembre 2023^{14,15}

¹⁰ Recommandation Saint Paul de Vence 2023. Cancer de l'endomètre localisé. Site : <https://www.arcagy.org/gineco/2659>.

¹¹ Abu-Rustum NR. Updates to the Management of Endometrial Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. mai 2024;22(Supplement):e245014.

¹² Abu-Rustum, Nadeem et al. "Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN vol. 21,2 (2023): 181-209. doi:10.6004/jnccn.2023.0006

¹³ Eskander, Ramez N et al. "Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer." The New England journal of medicine vol. 388,23 (2023): 2159-2170. doi:10.1056/NEJMoa2302312_Etude sponsorisée par le National Cancer Institute (NCI)

¹⁴ HAS. Avis de la transparence et décision collège du 03/10/2024 relatifs à la modification d'accès- précoce post-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) dans la population dMMr/ MSI-H.

¹⁵ HAS. Avis de la transparence et décision collège du 03/10/2024 relatifs à la modification d'accès- précoce pré-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) dans la population pMMr/ MSS.

dans le traitement du CE avancé/métastatique ou récurrent avec un statut tumoral dMMR/ MSI-H, pMMR/MSS ou pour lesquels le statut au regard de cette déficience n'est pas connu.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Bien que le laboratoire revendique une autorisation d'accès précoce chez des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé/métastatique ou récurrent qui présentent une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR), compte tenu des données de l'étude DUO-E, les comparateurs cliniquement pertinents d'IMFINZI (durvalumab) en induction à la chimiothérapie à base de platine puis en traitement d'entretien avec LYNPARZA (olaparib) pouvant être utilisés pour la première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé/métastatique ou récurrent sont décrits ci-après.

➔ Traitements médicamenteux

Le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué ou en première récurrence et candidates à un traitement systémique repose sur les options thérapeutiques suivantes : carboplatine/paclitaxel ou l'hormonothérapie. La chimiothérapie et l'hormonothérapie ne disposent pas d'une AMM dans l'indication considérée mais la chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel est considérée comme le standard de traitement dans les recommandations en vigueur sur la base d'études de phase III comparatives¹⁶.

Par ailleurs, à la date du présent avis, JEMPERLI (dostarlimab) est disponible via le dispositif d'accès précoce dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé qui présente ou ne présente pas une déficience du système de réparation des mésappariements des bases / instabilité microsatellitaire (dMMR/MSI-H ou pMMR/MSS) ainsi que pour les patientes dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu et candidate à un traitement systémique¹⁷.

Il est à noter qu' à la date de publication du présent avis, l'AMM européenne de JEMPERLI (dostarlimab) porte uniquement sur l'indication suivante : « en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre (CE) avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases (dMMR)/une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) et candidates à un traitement systémique »¹⁸ qui n'a pas encore été évaluée par la CT.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles.

Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

¹⁶ David S. Miller, Virginia L. Filiaci, Robert S. Mannel, et al. .Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209) . J Clin Oncol. 2020 Nov 20; 38(33): 3841–3850.

¹⁷ HAS. Avis de la transparence et décision collège du 03/10/2024 relatifs à la modification d'accès- précoce post-AMM de la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) dans la population pMMr/ MSS.

¹⁸ DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION du 7.12.2023 portant octroi de l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain «JEMPERLI - dostarlimab» disponible sur : dec_160967_fr.pdf (europa.eu)

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation du durvalumab en association à l'olaparib repose sur les données d'une étude comparative DUO-E (n°NCT04269200) réalisée chez des patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre avancé/métastatique (stade III ou IV) nouvellement diagnostiqué ou récurrent et dont les résultats sont décrits ci-après.

Les principaux résultats d'efficacité et de tolérance de cette étude ont précédemment été examinés par la Commission, et sont consultables dans l'avis du 15 mai 2024¹⁹. Ils seront décrits succinctement dans cet avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude DUO-E

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée en 3 groupes parallèles, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du durvalumab en association à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) en phase d'induction, suivi d'un traitement d'entretien par durvalumab avec ou sans olaparib, par rapport à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) seule en induction suivie ou non par un traitement d'entretien par olaparib, sur la survie sans progression et la survie globale de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de haut grade avancé/métastatique nouvellement diagnostiqué ou récurrent.

L'étude a débuté le 5 mai 2020 (1^{ère} patiente incluse) et l'analyse intermédiaire dont les résultats sont présentés dans cet avis a eu lieu à la date de point du 12 avril 2023. La seconde analyse intermédiaire pour le critère de survie globale est prévue en décembre 2025 et les résultats de l'analyse finale seront disponibles en 2026.

Le schéma de l'étude DUO-E (3 groupes parallèles des 3 associations de traitements) est présenté ci-après (Figure 1) :

¹⁹ HAS. Avis de transparence du 15/05/2024 et décision collège du 23/05/2024 relatifs au refus d'accès précoce des spécialités IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) en association.

Figure 1 - Schéma de l'étude DUO-E

Traitements reçus

Un total de **718 patientes** a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) dans 3 groupes :

- **Groupe A (groupe contrôle)** = chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) + placebo, suivi d'un traitement d'entretien par double placebo ;
- **Groupe B (groupe durvalumab)** = chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) + durvalumab, suivi d'un traitement d'entretien par durvalumab + placebo ;
- **Groupe C (groupe durvalumab + olaparib)** = chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) + durvalumab, suivi d'un traitement d'entretien par durvalumab + olaparib.

Chaque patiente a reçu :

- **durvalumab / placebo** : perfusion IV de 1120 mg toutes les 3 semaines (Q3W) pendant un maximum de 6 cycles, suivi de 1500 mg de durvalumab/placebo toutes les 4 semaines (Q4W) pendant la phase de maintenance (posologie AMM) ;
- **olaparib / placebo** : comprimés de 150 mg deux fois par jour (posologie AMM) ;
- chimiothérapie :
- **paclitaxel** : perfusion IV, 175 mg/m² toutes les 3 semaines (Q3W) ;
- **carboplatine** : perfusion IV, AUC5 ou AUC6 toutes les 3 semaines (Q3W).

La chimiothérapie à base de platine devait se poursuivre pendant un maximum de 6 cycles. Si nécessaire en raison de la toxicité, 4 cycles de chimiothérapie à base de platine pouvaient être administrés au minimum.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : le statut MMR tumoral (dMMR vs pMMR), la région géographique (Asie vs reste du monde) et le statut de la maladie (récidivant vs nouvellement diagnostiqué).

Le switch d'un groupe de traitement à l'autre pendant la participation à l'étude n'a pas été autorisé.

Il est à noter que l'indication sollicitée par le laboratoire pour la demande d'accès précoce post-AMM ne repose que sur les résultats de la comparaison du groupe C (groupe durvalumab + olaparib) par rapport au groupe A (groupe contrôle). Pour rappel, cette demande concerne une sous-population de patientes incluses (pMMR/MSS).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été :

- **La survie sans progression (SSP)²⁰ dans la population ITT (*Intention de traiter*)** évaluée par l'investigateur (en aveugle du traitement) à partir des critères RECIST v.1.1.

Il est à noter que l'analyse primaire de la SSP a été planifiée pour une comparaison double entre les groupes B vs A et les groupes C vs A (comparaison d'intérêt pour la présente demande), ceci lorsque les deux critères suivants étaient remplis : environ 299 événements pour la comparaison durvalumab *versus* contrôle (B vs A) et environ 281 événements pour la comparaison durvalumab et olaparab *versus* contrôle (C vs A). En supposant une SSP médiane de 12 mois pour le contrôle et un HR de 0,70 pour B vs A et de 0,55 pour C vs A, l'étude avait respectivement une puissance de 80 % et > 99 % au seuil de signification bilatéral de 2,5 % pour chaque comparaison. L'analyse comparant les groupes B vs C était exploratoire.

Le critère de jugement secondaire avec gestion de l'inflation du risque alpha a été **la survie globale (SG)²¹ dans la population ITT**

Pour la SG, le calcul de puissance a supposé une médiane de survie de 22,7 mois pour le bras A et un HR = 0,75 pour les comparaisons des bras B ou C versus A (soit un gain sur la médiane de 7,9 mois dans les bras B et C). Le nombre attendu de décès était de 280 pour chaque comparaison.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Contrôle du risque alpha et stratégie d'analyse

La gestion de l'inflation du risque alpha utilisait une approche hiérarchique du fait des 2 comparaisons (B vs A et C vs A) et des 2 critères (SSP et SG) pour un alpha global bilatéral de 5 %. La Figure 2 ci-après résume ces analyses :

²⁰ La survie sans progression est définie comme le délai entre la date de randomisation et le premier des événements comprenant l'évaluation radiographique de la progression de la maladie ou le décès toute cause en absence de progression de la maladie. Elle a été évaluée toutes les 9 semaines (± 1 semaine) pendant les 18 premières semaines (à partir de la date de randomisation) Puis toutes les 12 semaines (± 1 semaine) par la suite jusqu'à la progression radiologique de la maladie.

²¹ La survie globale est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient, quelle qu'en soit la cause.

Note: Alpha levels presented in this figure are 2-sided.

H = Hypothesis; OS = Overall survival; PFS = Progression-free survival; vs = Versus.

Figure 2 - Figure résumant l'ensemble des analyses pré spécifiées au protocole - Étude DUO-E (Population ITT).

Une analyse de futilité de la SSP des groupes B vs A, et C vs A déterminée par un comité de revue indépendant (CRI), devait intervenir environ 2 mois après le dernier sujet randomisé et quand au moins 50 % du nombre total d'événements requis avaient été observés (soit 150 sur les 299 attendus pour A vs B et 141 des 281 attendus pour C vs A). Le seuil de futilité retenu était un HR > 1,5 dans le groupe expérimental. Aucun contrôle du risque alpha lié à cette analyse n'est décrit. Cette analyse de futilité a été réalisée en date de point du 30 juin 2022 sur 283 événements et 111 décès observés, avec un HR d'événement ≤ 1,15 pour les 2 comparaisons (B vs A et C vs A). Le seuil de futilité n'ayant pas été atteint, la poursuite de l'étude a été recommandée par le CRI.

Par ailleurs, deux analyses intermédiaires de la survie globale devaient être réalisées avant l'analyse terminale. Le contrôle du risque alpha était assuré par la procédure de Lan deMets approchant la méthode de O'Brien et Fleming, permettant de tenir compte de la fraction d'information à chaque analyse. La 1^{ère} analyse intermédiaire de la SG qui devait être réalisée après observation de 208 décès pour chaque comparaison (74 % des 280 décès attendus) a été faite au moment de l'analyse primaire de la SSP et les résultats sont présentés dans cet avis. La seconde analyse intermédiaire devrait avoir lieu après 244 décès (87 %) pour chaque comparaison.

Population de l'étude

A la date de point du 12 avril 2023, pour l'analyse principale de la SSP, au total de 718 patientes dont 575 patientes (80,1 %) avec un statut tumoral pMMR (périmètre concerné par la demande), a été randomisé avec :

- **241 patientes dans le groupe A (groupe contrôle) ;**
- **238 patientes dans le groupe B (groupe durvalumab) ;**
- **239 patientes dans le g roupe C (groupe durvalumab + olaparib).**

Il y a eu respectivement 757 (80,1 %) et 141 (19,6 %) patientes avec un statut pMMR et dMMR. Il est à noter que le statut de 2 patientes incluses était inconnu. Toutes les patientes randomisées ont été incluses dans l'analyse de la population ITT.

Les principales caractéristiques des patientes ont été comparables entre les 3 groupes.

A l'inclusion, l'âge médian de l'ensemble des patientes randomisées était de 64 ans (min-max = 22 - 86) avec 46,9 % des patientes avec un âge ≥ 65 ans. A l'exception d'une patiente qui avait un score ECOG 2, les patientes avaient un score ECOG 0 ou 1 (respectivement 66,6 % et 33,3 %).

Caractéristiques liées au cancer de l'endomètre

La majorité des patientes avait un stade FIGO IV au diagnostic initial (48,7 %), 19,1% des patientes avaient un stade FIGO III et 27,0 % avaient un stade FIGO I.

Les types de cancer de l'endomètre les plus fréquents étaient le carcinome endométrial (60,2 %), l'adénocarcinome séreux (21,4 %) et le carcinosarcome (7,1 %).

La majorité des patientes avaient, au diagnostic, des tumeurs de grade 3 ou peu différenciées (39,4 %).

Au total, 229 patientes (31,9 %) avaient reçu une radiothérapie pelvienne externe antérieurement et 156 patientes (21,7 %) avaient reçu un traitement systémique anticancéreux aux stades antérieurs.

Les traitements systémiques anticancéreux antérieurs les plus fréquemment reçus (>1 %) étaient le carboplatine pour 18,4 % des patientes, le paclitaxel pour 17,4% des patientes, le cisplatine pour 4,3 % des patientes, la doxorubicine pour 1,4% des patientes et le docétaxel pour 1,0 % d'entre elles.

Résultats sur le critère de jugement principal (SSP dans la population ITT)

L'analyse principale de la SSP dans la population ITT a été réalisée à la date de point du 12 avril 2023 lors de la survenue de 438 événements sur 718 patientes (61 % de données matures en moyenne dans les 3 groupes de traitement) (voir **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Figure 3 - Courbe de Kaplan-Meier de survie sans progression (évaluation de l'investigateur basée sur les critères RECIST 1.1) - Étude DUO-E (population ITT)

La durée médiane de suivi a été de 15,4 mois dans le groupe B et groupe C et de 12,6 mois dans le groupe A (contrôle).

Il est à noter que l'indication sollicitée par le laboratoire pour la demande d'accès précoce post-AMM ne repose que sur les résultats de la comparaison du groupe C (groupe durvalumab + olaparib) par rapport au groupe A (groupe contrôle).

➔ Comparaison du groupe B par rapport au groupe A (Population non concernée par la demande ; 65,1 % de données matures) :

Le durvalumab en association à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par durvalumab **a démontré sa supériorité par rapport** à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) seule **sur la survie sans progression** :

- 123/238 (51,7 %) patientes ont eu des événements de progression ou de décès dans le groupe B versus 149/241 (61,8 %) patientes dans le groupe A

La médiane de SSP a été de : 10,2 [9,7 ; 14,7] vs 9,6 mois [9,0 ; 9,9] avec un HR_{BvsA}= 0,71 (IC95% = [0,57 ; 0,89] ; p = 0,003)

Il est à noter que les résultats de l'analyse de sensibilité ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale. En revanche, le test d'interaction réalisé lors des analyses en sous-groupe a indiqué une interaction quantitative significative impliquant le statut MMR tumoral (avec des résultats suggérant un effet du durvalumab plus important chez les femmes avec une tumeur dMMR) et la région géographique.

- ➔ Comparaison du groupe C par rapport au groupe A (Population concernée par la demande ; 62,3 % de données matures):

Le durvalumab en association à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par durvalumab et olaparib a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) suivie par un traitement d'entretien par double placebo sur la survie sans progression:

- 102/239 (43,5 %) patientes ont eu des événements de progression ou de décès dans le groupe C versus 149/241 (61,8 %) patientes dans le groupe A.

La médiane de SSP a été de : 15,1 [12,6 ; 20,7] vs 9,6 mois [9,0 ; 9,9] avec un HRCvsA= 0,55 (IC95% = [0,43 ; 0,69] ; p < 0,0001)

Il est à noter que les résultats de l'analyse de sensibilité ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale et que les tests d'interaction, réalisés lors des analyses en sous-groupes n'a pas mis en évidence d'hétérogénéité d'effet.

Tableau 1: Résumé des principales données d'efficacité disponibles après l'analyse principale sur la SSP de l'étude DUO-E (date de point : 12/04/2023) .

Population ITT dMMR/ MSI-H + pMMR/MSS (n = 494)	Population concernée par l'évaluation pMMR/ MSS (n = 118)	Population non concernée par l'évaluation dMMR/ MSI-H (n = 376)
n	Groupe CTx + D → D + O (n=249)	Groupe contrôle (n=241)	Groupe CTx + D → D + O (n=191)	Groupe con- trôle (n=192)	Groupe CTx + D → D + O (n=48)	Groupe con- trôle (n=49)
Survie sans progression
n,(%) d'événe- ments	126 (52,7)	173 (71,8)	108 (56,5)	148 (77,1)	18 (37,5)	25 (51,0)
Médiane de SSP [IC95%], mois	15,1 [12,6 ; 20,7]	9,6 [9,0 ; 9,9]	15,0 [12,4 ; 18,0]	9,7 [9,2 ; 10,1]	31,8 [12,4 ; NR]	7,0 [6,7 ; 14,8]
Hazard ratio [IC95%] ; p	0,55 [0,43 ; 0,69] ; p < 0,0001	0,57 [0,44 ; 0,73]	0,41 [0,21 ; 0,75]

*** Résultats obtenus lors d'analyses réalisées avec gestion du risque alpha.**

dMMR, déficience du système de réparation des mésappariements des bases ; MSI-H, instabilité microsatellitaire ; pMMR, absence de déficience du système de réparation des mésappariements des bases , MSS, absence d'instabilité microsatellitaire ; SSP, Survie sans progression ; SG, Survie Globale.

Il est à noter que dans le cadre des analyses sur la SSP, les pourcentages de patientes sans progression suivants ont été observés (population ITT) :

- à 6 mois (83,9 % [78,6 ; 88,0] versus 82,5 % [76,9 ; 86,8]), soit $\Delta = 1,4$ mois) ;
- à 12 mois (61,5 % [54,9 ; 67,4] versus 41,1 % [34,6 ; 47,5], soit $\Delta = 20,4$ mois) ;
- et à 18 mois (46,3 % [39,2 ; 53,0] versus 21,7 % [16,0 ; 27,9], soit $\Delta = 24,6$ mois).

Il est à noter que dans le cadre des analyses sur la SSP les pourcentages de patientes sans progression suivants ont été observés (population pMMr/MSS) :

- à 6 mois (83,1 % [77,0 ; 87,7] versus 84,4 % [78,4 ; 88,9]), soit $\Delta = -1,3$ mois) ;
- à 12 mois (59,4 % [52,0 ; 66,0] versus 40,8 % [33,6 ; 47,8], soit $\Delta = 18,6$ mois) ;
- et à 18 mois (42,0 % [34,1 ; 49,6] versus 20,0 % [14,1 ; 26,7], soit $\Delta = 22,0$ mois).

Il est à noter que l'analyse entre les groupes B vs C était exploratoire et ne sera donc pas décrite dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha (SG dans la population ITT – 1^{ère} analyse intermédiaire)

La première analyse intermédiaire de la survie globale a eu lieu simultanément à l'analyse principale de la SSP lorsque 199 décès (27,7 % de données matures) ont été observés dans l'ensemble des groupes. Le seuil de significativité ajusté retenu a été $p < 0,0011$ pour la comparaison du groupe B par rapport au groupe A et de $p < 0,0006$ pour la comparaison du groupe C par rapport au groupe A

Les résultats de cette première analyse intermédiaire ne permettent pas de conclure significativement à un bénéfice sur la survie globale par rapport aux seuils statistiques de supériorité prédéfinis en ce qui concerne les comparaisons de chacun des 2 groupes expérimentaux par rapport au groupe contrôle (groupe B par rapport au groupe A et groupe C par rapport au groupe A).

Autres résultats

Le laboratoire a également fourni les résultats de tests d'interaction afin d'évaluer l'homogénéité de l'effet traitement **selon le statut tumoral MMR (dMMR/MSI-H vs pMMR/MSS)**. Ces résultats sont résumés ci-après :

- ➔ Aucune interaction statistiquement significative n'a été observée sur la SSP ($p = 0,13$) dans le cadre **de la comparaison du groupe C (groupe durvalumab + olaparib) par rapport au groupe A (groupe contrôle)** [population concernée par la demande]. Ces résultats ne mettent pas en évidence d'hétérogénéité d'effet du durvalumab + olaparib en fonction du statut tumoral dMMR/MSS | pMMR/MSI-H.
- ➔ Une interaction quantitative statistiquement significative a été observée sur la SSP ($p = 0,036$) dans le cadre de la comparaison du groupe B (groupe durvalumab) par rapport au groupe A (groupe contrôle). Ces résultats mettent en évidence une hétérogénéité d'effet du durvalumab en fonction du statut tumoral dMMR/MSS | pMMR/MSI-H en faveur du statut dMMR/MSS.

Qualité de vie

La qualité de vie des patientes a été analysée dans l'étude DUO-E, à l'aide de plusieurs questionnaires notamment par EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale*)²² et l'EORTC QLQ-C30 (*EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30*)²³. Compte tenu de l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples sur ce critère, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère. Par conséquent, les résultats sur la qualité de vie sont considérés comme exploratoires et ne seront pas décrits dans cet avis.

3.2.2 Comparaisons indirectes (2024)

L'objectif de cette comparaison indirecte a été de comparer l'efficacité en termes de SSP du durvalumab en association à l'olaparib plus chimiothérapie versus dostarlimab (JIMPERLI) plus chimiothérapie sur la population de l'AMM (patientes avec cancer de l'endomètre avancé pMMR), puis sur des sous-groupes selon mutation P53.

Une revue systématique de la littérature a été effectuée afin d'identifier l'ensemble des articles pertinents (septembre 2023).

Au total, 2 essais randomisés en double aveugle conduits chez les femmes atteintes de cancer de l'endomètre avancé/métastatique nouvellement diagnostiqué ou récurrent, ayant un comparateur commun (chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel) ont été sélectionnés :

- l'étude DUO-E précédemment décrite (bras C : durvalumab + olaparib et A chimiothérapie) ; 80,1 % de patientes avec un statut tumoral pMMR périmètre concerné par la demande),
- l'étude RUBY-I comparant dostarlimab en association à carboplatine-paclitaxel suivie du dostarlimab en entretien vs placebo en association à carboplatine-paclitaxel suivie du placebo seul : (77 % de patientes avec un statut tumoral pMMR périmètre concerné par la demande).

Les critères de jugement étaient : la SSP et la SG. Les critères d'inclusion étaient similaires, sauf en ce qui concerne les régions de recrutement et l'antériorité d'un traitement anticancéreux, limitée à 6 mois dans RUBY et 12 mois dans DUO-E. **Seules les patientes avec statut tumoral pMMR (concernées par cette demande ont été incluses ; RUBY-I : 376/494 et DUO-E : 383/480).**

Deux méthodes ont été appliquées pour estimer l'effet de durvalumab + olaparib (C) vs dostarlimab (B) via le comparateur commun (A).

Comparaison indirecte non ajustée selon la méthode de Bucher

Les caractéristiques des patientes incluses dans les deux essais sélectionnés pour cette analyse, notamment concernant des facteurs reconnus comme modificateurs d'effet, semblent suggérer une violation de l'hypothèse de transitivité.

En effet, on note par exemple :

- 5% de malades de stade III dans l'essai DUO-E versus 18% dans l'essai RUBY-I,
- 53 % de tumeurs endométriales dans l'essai DUO-E vs 45 % dans l'essai RUBY-I
- 30 % de patientes asiatiques dans l'essai DUO-E vs 3,4 % dans l'essai RUBY-I.

²² Le questionnaire EQ-5D-5L est une échelle de qualité de vie européenne comportant 5 dimensions (mobilité, soins de soi, activités habituelles, douleurs et inconfort, anxiété et dépression).

²³ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est une échelle de qualité de vie européenne spécifique aux cancers

Les résultats de cette étude de comparaison indirecte ancrée, sans ajustement des différences entre les populations des essais, suggèrent qu’aucune différence significative entre les traitements ne peut être mise en évidence 0,75 (IC95 % [0,53 ; 1,07]).

Comparaison « ajustée par appariement » (matching adjusted indirect comparison, MAIC) ancrée sur un comparateur commun

On observe des différences entre les populations incluses dans les 2 essais sélectionnés :

- 5 % de malades de stade III dans l’essai DUO-E versus 18 % dans l’essai RUBY-I ;
- 53 % de tumeurs endométriales dans l’essai DUO-E vs 47 % dans l’essai RUBY-I ;
- 30 % de patientes asiatiques dans l’essai DUO-E vs 3.5 % dans l’essai RUBY-I.

Dans le cadre de cette analyse, 2 seules variables ont été prises en compte comme modificateurs d’effet dans le calcul des poids : la région géographique (Asie vs non) et le statut de la maladie (en regroupant les stades III et IV), puis, les 108 malades asiatiques se sont vu attribuer un poids nul.

Ainsi, sous réserve d’un seul modificateur d’effet et de son indépendance à la variable région géographique (l’analyse étant restreinte aux seuls malades inclus hors Asie), on observe une estimation d’effet sur la SSP en faveur de la stratégie durvalumab + chimiothérapie-> durvalumab + olaparib vs dostarlimab + chimiothérapie → dostarlimab sur les patientes avec un statut tumoral pMMR/MSS avec : un HR estimé à 0,64 (IC95 % [0,42-0,98]). Toutefois, la taille de l’effet est de faible précision, et les données sont compatibles avec une quasi-absence d’effet (avec une borne supérieure à 0,98).

3.3 Profil de tolérance

Étude DUO-E

Pour rappel, les données cliniques d’efficacité et de tolérance issues de l’étude DUO-E ont précédemment été examinées par la Commission et décrits dans l’avis du 15 mai 2024^{Erreur ! Signet non défini.}. Aucune nouvelle donnée n’ayant été soumise par le laboratoire les précédentes données sont décrites succinctement ci-après.

L’analyse de la tolérance a été réalisée chez les patientes ayant reçu au moins une dose de traitement à l’étude, selon le traitement effectivement reçu. Au total, 487 patientes sur les 494 incluses ont été intégrées dans l’analyse de tolérance : 236 patientes dans le groupe A, 235 patientes dans le groupe B et 238 patientes dans le groupe C.

Durant l’étude, l’exposition à la chimiothérapie a été similaire entre les 3 groupes de traitement. Les durées médianes de traitement dans les 3 groupes de traitement sont indiquées dans le Tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 Étude DUO-E : durées médianes d’exposition aux traitements dans les 3 groupes de traitement (population de tolérance)

Durée médiane d'exposition au traitement en semaine (min-max)	Totalité de l'étude
Groupe A (groupe contrôle) (N=236)	Groupe B (groupe durvalumab) (N=235)	Groupe C (groupe durvalumab + olaparib) (N=238)
carboplatine/ paclitaxel	18,1 (0,7-32,7)	18,1 (0,9-29,3)	18,1 (0,7-30,1)
durvalumab/ placebo	35,3 (0,7-141,3)	41,1 (0,9-130,3)	50,0 (0,7-140,3)

➔ Ensemble des événements indésirables

Dans l'ensemble des 3 groupes de traitement, la grande majorité des patientes a rapporté au moins un événement indésirable (EI), des EI de grade 3 ou 4 ont été notifiés chez plus de 50 % des patientes et des EI graves ont été rapportés chez environ 1/3 d'entre elles. Les EI reportés dans le cadre de l'étude DUO-E sont résumés dans le Tableau 3 ci-après :

Tableau 3 : Résumé des événements indésirables rapportés dans l'étude DUO-E

Événements indésirables, n (%)	Totalité de l'étude	Phase de traitement d'entretien
Groupe A (groupe contrôle) (N=236)	Groupe B (groupe durvalumab) (N=235)	Groupe C (groupe durvalumab + olaparib)(N=238)	Groupe A (groupe contrôle) (N=169)	Groupe B (groupe durvalumab) (N=183)	Groupe C (groupe durvalumab + olaparib)(N=192)
Au moins un EI	236 (100)	232 (98,7)	237 (99,6)	143 (84,6)	158 (86,3)	184 (95,8)
EI de grade ≥ 3	133 (56,4)	129 (54,9)	160 (67,2)	28 (16,6)	30 (16,4)	79 (41,1)
EI grave	73 (30,9)	73 (31,1)	85 (35,7)	19 (11,2)	22 (12,0)	42 (21,9)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement (durvalumab/placebo)	19 (8,1)	26 (11,1)	22 (9,2)	4 (2,4)	9 (4,9)	16 (8,3)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement (olaparib/placebo)	5 (2,1)	11 (4,7)	21 (8,8)	5 (3,0)	10 (5,5)	21 (10,9)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement (SoC)	32 (13,6)	31 (13,2)	31 (13,0)	1 (0,6)	1 (0,5)	2 (1,1)
Décès	82 (34,0)	65 (27,3)	52 (21,8)	/	/	/

Les EI les plus fréquents (≥ 30 % dans au moins l'un des trois groupes de traitement) ont été :

- Groupe A : anémie (54,2 %), alopecie (50,0 %), nausées (44,5 %), fatigue (36,9 %) et constipation (34,3%) ;
- Groupe B : alopecie (50,2 %), anémie (47,2 %), nausées (40,9 %), fatigue (34,9 %), diarrhées (31,5%) et arthralgies (30,2%) ;
- Groupe C : anémie (61,8 %), nausées (54,6 %), alopecie (50,8 %), fatigue (39,1 %) et constipation (32,8%).

➔ Événements indésirables de grade 3 ou 4

Les EI de grade 3 ou 4 rapportés dans cette étude sont résumés dans le Tableau 4 ci-après ; ils ont été majoritairement de nature hématologique.

²⁴ Dans le bras SoC, une patiente a présenté une exposition négative à l'olaparib/placebo de -0,3 semaines en raison d'une erreur de saisie de données brutes (où la date de début d'une période d'exposition était postérieure à la date de fin).

Tableau 4 – Événements indésirables de grade maximum 3 ou 4 (≥ 2% quel que soit le bras) – Étude DUO-E (population SAS)

Totalité de l'étude	Phase de traitement d'entretien
Groupe A (groupe contrôle) (N=236)	Groupe B (groupe durvalumab) (N=235)	Groupe C (groupe durvalumab + olaparib) (N=238)	Groupe A (groupe contrôle) (N=169)	Groupe B (groupe durvalumab) (N=183)	Groupe C (groupe durvalumab + olaparib) (N=192)
Patientes avec un EI de grade maximum 3 ou 4, N (%)	126 (53,4)	125 (53,2)	155 (65,1)	26 (15,4)	30 (16,4)	76 (39,6)

– Événements indésirables graves (EIG)

Les EIG les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % des patientes) dans l'ensemble de l'étude ont été :

- Groupe A : l'anémie, la neutropénie fébrile et l'infection urinaire ;
- Groupe B : aucun ;
- Groupe C : l'anémie, la neutropénie fébrile, l'infection urinaire et la neutropénie.

– Événements indésirables conduisant au décès

Aucun événement indésirable fatal n'a été considéré par l'investigateur comme étant relié au traitement à l'étude :

- Groupe A : 8 patientes (3,4 %) décédées (2 décès de cause inconnue, 1 cas de COVID-19, 1 cas de pneumonie par inhalation, 1 cas de choc septique, 1 cas de sepsis urinaire, 1 cas d'embolie pulmonaire et 1 cas d'insuffisance respiratoire) ;
- Groupe B : 4 patientes (1,7 %) décédées (1 décès de cause inconnue , 1 cas d'infarctus du myocarde, 1 cas de détérioration physique générale et 1 cas d'insuffisance rénale) ;
- Groupe C : 5 patientes (2,1 %) sont décédées (1 cas de septicémie, 1 cas d'insuffisance respiratoire aiguë, 1 cas de défaillance multiviscérale généralisée et 2 cas d'arrêts cardiaques).

– Événements d'intérêt particulier

Olaparib (phase d'entretien uniquement)

Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë : aucun événement n'a été rapporté au cours de l'étude. ;

Nouvelles tumeurs malignes primaires

- Groupe A : 3 patientes (1,3 %) (1 mélanome, 1 cancer papillaire de la thyroïde et 1 néoplasme rénal)
- Groupe B : 1 patiente (0,4 %) (1 carcinome invasif du sein)
- Groupe C : 2 patientes (0,8 %) (1 adénocarcinome du côlon et 1 tumeur neuroendocrine).

Pneumopathies : 1 patiente (0,4 %) dans le groupe A, 4 patientes (1,7%) dans le groupe B et 12 patientes (5,0%) dans le groupe C ; majoritairement de faible grade, elles sont survenues pendant le traitement d'entretien.

Durvalumab (respectivement pour l'ensemble de l'étude et la phase d'entretien) : les pneumopathies et les réactions à la perfusion sont survenues de façon variable selon les groupes de traitement (entre 0 et 10,2 %).

3.3.1 Données issues du PBRER et du Plan de Gestion des Risques (PGR)

D'après le dernier PBRER (*Periodic Benefit Risk Evaluation Report*) d'IMFINZI (durvalumab) couvrant la période du 01/05/2022 au 30/04/2023, l'exposition mondiale cumulée des patients au 30 avril 2023 à IMFINZI (durvalumab) était d'environ 118 467 patients-années depuis sa commercialisation. Durant la période couverte par ce rapport, la section "Posologie et mode d'administration" du RCP d'IMFINZI (durvalumab) a été mise à jour avec les recommandations en cas de survenue de myasthénie grave, d'encéphalite à médiation immunitaire, ou d'autres effets indésirables à médiation immunitaire. Les hépatites à médiation immunitaire dans le cancer hépatocellulaire ont été ajoutées comme nouvelle catégorie dans les modifications de traitement et recommandations de prise en charge.

PGR du durvalumab

Aucun risque et aucune information manquante n'a été identifié dans la dernière version du PGR du durvalumab (Version 10 du 30/04/2023).

D'après le dernier PBRER (*Periodic Benefit Risk Evaluation Report*) de LYNPARZA (olaparib) couvrant la période du 16/12/2021 au 15/12/2022, l'exposition post-commercialisation à LYNPARZA est estimée à environ 141 522 patients-années (18 496 patients-années pour les gélules et 66 684 patients-années pour les comprimés). Durant cette période, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été rapporté et aucun changement concernant des données relatives à la sécurité de l'olaparib n'a été faite dans le RCP.

PGR de l'olaparib

Le résumé des risques du PGR d'olaparib (Version 30 du 15/06/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 56- Risques et informations manquantes suivis dans le cadre du PGR de l'olaparib

Risques importants identifiés	Syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë (SMD/LAM)
Risques importants potentiels	Nouvelles tumeurs malignes primitives Effets sur la survie embryo-fœtale et anomalie du développement
Informations manquantes	Exposition à long terme / toxicité potentielle à l'olaparib

Le RCP de LYNPARZA (olaparib) précise qu'un hémogramme doit être obtenu avant le début du traitement par talazoparib et surveillé chaque mois afin d'identifier des signes éventuels de toxicité hématologique pendant le traitement. Ainsi, si un SMD et/ou une LAM sont suspectés, le patient doit être adressé à un hématologue pour des examens approfondis incluant une analyse de la moelle osseuse et un prélèvement sanguin pour analyse cytogénétique. Si, à la suite des investigations conduites pour toxicité hématologique prolongée, le diagnostic de SMD et/ou de LAM est confirmé, le traitement par talazoparib doit être arrêté et le patient traité de façon appropriée.

3.4 Données d'utilisation

3.5 Modification du parcours de soins

L'association IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ **Dans l'indication évaluée**

Le laboratoire ne déclare pas avoir d'autre étude en cours dans cette indication.

→ **Dans d'autres indications**

Plusieurs études sont en cours dans le traitement du cancer de l'ovaire.

4. Discussion

Dans l'indication sollicitée par le laboratoire pour la demande d'accès précoce post-AMM, IMFINZI (durvalumab) en association à la chimiothérapie à base de paclitaxel et carboplatine en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) a démontré sa supériorité en population ITT par rapport au groupe contrôle chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel suivie d'une phase d'entretien avec placebo) dans une étude de phase III (étude DUO-E), randomisée, en double aveugle réalisée chez 718 patientes atteintes de cancer de l'endomètre de stade avancé (stade III ou IV) nouvellement diagnostiqué ou récidivant sur la survie sans progression (SSP) : HR = 0,55, (IC_{95%} = [0,43 ; 0,69], p < 0,0001. La médiane de survie sans progression a été de 15,1 mois, (IC_{95%} = [12,6 ; 20,17]) dans le groupe durvalumab + olaparib *versus* 9,6 mois, (IC_{95%} = [9,0 ; 9,9]) dans le groupe contrôle.

Les résultats de la première analyse intermédiaire sur la survie globale qui a été réalisée simultanément à l'analyse principale de la SSP (environ 28% de données matures) dans la population ITT ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative entre le groupe C (groupe durvalumab + olaparib) et le groupe A (groupe contrôle).

Par ailleurs, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence, à ce jour, de résultats statistiquement significatifs sur la survie globale justifiant de la supériorité du durvalumab en association au carboplatine et au paclitaxel, suivi par un traitement d'entretien par durvalumab et olaparib par rapport à la chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel seule ;
- l'absence, à ce jour, de données comparatives robustes justifiant l'apport thérapeutique de l'olaparib en phase d'entretien et en association au durvalumab après une phase d'induction par une chimiothérapie à base de carboplatine + paclitaxel en association au durvalumab (analyse exploratoire) ;
- la comparaison du groupe C par rapport au groupe contrôle A a été introduite en juin 2022 soit après la fin des inclusions des patientes dans l'étude ; de même l'analyse de futilité (également réalisée en juin 2022) réalisée en ouvert a été basée sur des estimations de taille d'effet de la SSP, sans contrôle du risque alpha. Par conséquent il n'est pas possible de s'assurer de la non-communication du détail de ces estimations au promoteur ;
- un surcroît de toxicité du traitement dans le groupe C (durvalumab + olaparib) par rapport aux autres groupes notamment pour les EI de grade 3 ou 4 qui sont rapportés chez 2/3 des patientes (essentiellement une anémie et une neutropénie, mais aussi des syncopes et des troubles digestifs) ;
- les données de qualité de vie de nature exploratoire dont aucune conclusion formelle ne peut être tirée.

Par ailleurs, les données soumises issues d'une comparaison indirecte entre l'étude RUBY (étude pivotal de JEMPERLI (dostarlimab) et l'étude DUO-E ne permettent pas de mieux positionner cette

séquence de traitements par rapport au dostarlimab (JEMPERLI) en association à la chimiothérapie suivi par dostarlimab en monothérapie, du fait de faiblesses méthodologiques rendant difficile l'interprétation des résultats.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire d'IMFINZI (durvalumab) en association à la chimiothérapie à base de platine (paclitaxel + carboplatine) en phase d'induction, suivi par un traitement d'entretien par IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib), sur la survie sans progression. Toutefois, l'impact supplémentaire sur la survie globale et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Au demeurant, il n'existe pas de données robustes permettant de comparer, tant en termes d'efficacité que de tolérance, JEMPERLI (dostarlimab) à IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib) qui dispose d'une indication dans ce contexte.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

Les spécialités sont destinées à traiter une maladie grave et invalidante car le cancer de l'endomètre représente la 4ème cause de cancer chez la femme en France. Il s'agit d'une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patientes, avec un taux de survie à 5 ans estimé entre 20 % et 26 % au stade avancé. . Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patientes peut être altérée durablement.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe un traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la spécialité JEMPERLI (dostarlimab) :

- est indiquée au même niveau de la stratégie thérapeutique : dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique et ce quel que soit leur statut tumoral MMR/MSI ;
- est disponible actuellement en France dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce ;
- dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient, au regard de l'apport prévisible du traitement faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée bien qu'il s'agisse d'une maladie grave et invalidante car il existe un traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

IMFINZI (durvalumab) 50 mg/ml et LYNPARZA (olaparib) 100 mg et 150 mg, ne sont pas susceptibles d'être innovants dans l'indication considérée car :

- les nouvelles données soumises issues d'une comparaison indirecte entre l'étude RUBY (étude pivotal de JEMPERLI (dostarlimab)) et l'étude DUO-E (étude pivotal de l'association IMINFI(durvalumab) et LYNPARZA (olaparib)) ne permettent pas de mieux positionner cette séquence de traitements par rapport au dostarlimab (JEMPERLI) en association à la chimiothérapie suivi par dostarlimab en monothérapie, du fait de faiblesses méthodologiques rendant difficile l'interprétation des résultats ;
- malgré un plan de développement clinique jugé adapté (comprenant une étude de phase III, contrôlée versus le standard de prise en charge au moment de l'étude, randomisée et en double aveugle), la spécialité JEMPERLI (dostarlimab), indiquée au même niveau de la stratégie thérapeutique pour la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé nouvellement diagnostiqué ou récidivant et candidates à un traitement systémique, dispose de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour les patientes au regard de l'apport prévisible du traitement faisant l'objet de la demande d'accès précoce ;
- au demeurant, il n'existe pas de donnée robuste permettant de comparer IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib) à JEMPERLI (dostarlimab) tant en matière d'efficacité que de tolérance.

IMFINZI (durvalumab) - LYNPARZA (olaparib) n'est pas susceptible de couvrir davantage le besoin médical partiellement couvert dans cette pathologie.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce d'IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) dans les indications suivantes :

- « **IMFINZI, en association à une chimiothérapie à base de platine, suivi par IMFINZI en association à l'olaparib, est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent qui présente une tumeur sans déficience du système MMR (pMMR).** »
- « **LYNPARZA est indiqué 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 à une chimiothérapie à base de platine** ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Annexes

IMFINZI 50 mg/ml -LYNPARZA 100 mg et 150 mg, 11 décembre 2024
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Sans objet.