



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 novembre 2024

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Examen - Inscription - JEMPERLI 500 mg (Cancer endomètre) (dostarlimab) (CT-20691)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a un petit changement de programme pour JEMPERLI c'est notre cheffe de projet qui va le présenter. On aura la contribution IMAGYN, ensuite Audrey comme rapporteur.

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

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription de la spécialité JEMPERLI à base de dostarlimab dans son indication AMM 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 présente une déficience du système de réparation des mésappariements des bases, dMMR, et une instabilité microsatellitaire élevée, MSI-H, et qui sont candidates à un traitement systémique. Il s'agit d'un traitement de première ligne.

Le laboratoire revendique dans cette indication un SMR importante, une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique.

Un petit point de contexte concernant JEMPERLI pour vous indiquer qu'il est actuellement disponible en accès précoce dans une indication plus large. Nous avons à gauche la population d'intérêt pour aujourd'hui qu'on appellera la population dMMR/MSI-H, mais également disponible en accès précoce chez les patientes pMMR/MSI ou de statut inconnu.

À l'appui de cette demande, les données disponibles sont issues d'une étude de phase III comparative, en double aveugle, l'étude RUBY, qui comparait l'ajout de dostarlimab à la chimiothérapie versus placebo plus chimiothérapie chez 494 patientes. Il est à noter que notre population AMM, les patientes dMMR/MSI-H, représentait 118 patientes dans l'étude, soit environ 24 % de l'effectif.

Les critères de jugement principaux étaient la survie sans progression et la survie globale, qui étaient analysés dans l'ordre suivant : la survie sans progression était d'abord testée dans notre population AMM, supériorité démontrée de l'ajout de dostarlimab à la chimiothérapie versus chimiothérapie seule avec un *HR* de 0,28. La survie sans progression était ensuite testée dans la population ITT ; puis la survie globale était testée dans la population ITT, population composée de patientes dMMR et pMMR, et nous retrouvons un *HR* à 0,69.

Nous avons un gain démontré de l'ajout de dostarlimab à la chimiothérapie versus chimiothérapie seule en survie sans progression dans la population AMM et en survie globale dans la population ITT au travers de l'analyse intermédiaire. L'analyse finale est prévue pour 2028.

Concernant la qualité de vie, elle était exploratoire.

Concernant la tolérance, on note notamment un profil marqué par de la fatigue, de l'alopecie, des nausées, 40 % d'événements indésirables considérés comme graves, versus 30 % dans le

groupe contrôle, des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, de 72,2 %, et comme événements indésirables d'intérêt notamment ceux d'origine immunologique.

À titre d'information concernant l'accès précoce, comme je vous l'avais indiqué dans une indication plus large, entre le 27 septembre 2023, date de l'octroi initial de l'accès précoce, et le 16 septembre dernier, nous avons 246 patients, 23 % de l'effectif de l'accès précoce qui correspondait à notre indication d'AMM.

Un petit mot rapide pour vous informer d'une étude académique qui est actuellement en cours, dont l'objectif est de comparer dostarlimab, cette fois en monothérapie, versus chimiothérapie seule en première ligne de traitement. L'étude est actuellement en cours.

Nous avons la contribution de l'association IMAGYN, ensuite nous laissons la parole au Docteur Bellesoeur. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- C'est l'association IMAGYN qui a fourni sa contribution. Concernant l'impact sur la maladie, l'association rappelle que le cancer de l'endomètre avancé ou métastatique a un pronostic très sombre à court terme. Elle souligne que l'impact de la maladie et des traitements augmente avec la gravité de la pathologie, notamment : stade 3 : arrêt de la vie sociale, incapacité à se déplacer, stade 4 : arrêt de travail, difficultés financières, impact psychologique, stade 5 : hospitalisation longue, douleurs intenses, perte de poids, vie affective et sexuelle perturbée.

L'impact sur les proches et les aidants est conséquent également avec une adaptation de leur vie professionnelle et personnelle, de la fatigue, des retentissements financiers et psychologiques importants.

Concernant les traitements disponibles, IMAGYN indique que les traitements actuellement disponibles ne sont pas efficaces à ce stade. La chimiothérapie apporte quelques mois de répit, mais suivis d'une rechute sans aucune autre solution. Les inconvénients sont multiples : séances longues et épuisantes, accompagnées de nombreux bilans et prises de sang, une fatigue et une incapacité à vivre normalement entre les séances de chimiothérapies, une polymédication pour gérer les nombreux effets indésirables, dont les infections, un impact psychologique relatif à l'aspect physique avec perte de poids et alopecie.

Concernant l'autre traitement disponible, KEYTRUDA, l'association indique qu'il y a une efficacité limitée au stade avancé et quelques effets secondaires, dont l'hypertension.

Pour revenir à JEMPERLI, IMAGYN rapporte que l'indication répond aux besoins urgents des patientes qui sont sans alternatives et inclut le témoignage d'une patiente ayant participé à l'essai clinique. Selon elle, les résultats ont été miraculeux avec : la disparition des métastases, la normalisation des marqueurs tumoraux, des temps de séance courts (une heure au total avec les rinçages), pas de réaction pendant après l'injection, une qualité de vie nettement améliorée, proche de la normale, peu d'effets indésirables rapportés, et qui sont principalement de la fatigue et quelques réactions allergiques. La patiente remarque

notamment l'absence de douleur abdominale, de nausées et vomissements, « fini les neuropathies, les problèmes intestinaux et de transit ». Très peu d'inconvénients ont été rapportés.

En conclusion, l'association indique qu'il est crucial de pouvoir disposer d'un médicament capable d'augmenter la survie dans cette population, sans trop d'effets secondaires, comme cela est fait dans d'autres pays, et de corriger une injustice d'accès à l'innovation.

Merci.

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

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je vous redonne un élément du contexte. On évalue l'association dostarlimab avec la chimiothérapie carboplatine/TAXOL dans le cancer de l'endomètre avancé, nouvellement diagnostiqué ou récidivant. On reparlera après un peu plus en détail de la population. Ces patientes ont un profil MSI, comme la population qu'on a évoquée dans un autre dossier ce matin, une anomalie de la réparation de l'ADN.

Pour revenir sur le cancer de l'endomètre, c'est le quatrième cancer chez la femme, le premier cancer gynécologique. C'est donc un cancer fréquent. Il est au sixième rang en termes de mortalité. L'incidence est plutôt en hausse du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de facteurs de risque comme l'obésité. Si bien que quand on regarde le nombre de nouveaux cas, on était autour de 8 000 d'après les données de Santé publique France en 2018 et sans doute qu'aujourd'hui, on se rapproche plutôt de 10 000 cas par an.

Ce qui est récent depuis 2020, c'est que dans le cancer de l'endomètre, désormais, on raisonne sur une classification moléculaire. On distingue des sous-types de cancer de l'endomètre et cette famille dMMR ou MSI. C'est à peu près, entre 20 et 25 % des cancers de l'endomètre. On a vu que c'est ce qui a été cité dans les patients inclus dans l'accès précoce. J'ai noté 23 % donc à peu près en moyenne ce qu'on retrouve toujours. Cette catégorie de cancer est associée plutôt à un pronostic intermédiaire avec un taux de rechute à cinq ans entre 25 et 30 %.

Vous voyez en bas l'effet pronostic de ces sous-types moléculaires avec la population dMMR. Souvent, la population dMMR est sans spécificité et assez proche, correspondant à ce niveau intermédiaire de pronostic. Dans la population que l'on étudie aujourd'hui, c'est la population MSI, mais dans l'essai, ils ont pris en compte l'ensemble des sous-types moléculaires.

Si on regarde la stratégie thérapeutique aujourd'hui, j'ai mis les recommandations Saint-Paul-de-Vence de la société scientifique de gynécologie, c'est un peu la société savante de gynécologie en France, et les recommandations de l'ESMO. On voit que dans tous les cas, le traitement de première ligne, c'est la chimiothérapie qui doit être privilégiée et que c'est bien une association. carboplatine, paclitaxel, qui correspond bien au bras standard de l'étude. Aujourd'hui, on n'a pas de types de traitement qui soient adaptés aux sous-types moléculaires pour ces rechutes ou ces patients métastatiques.

Avons-nous un comparateur cliniquement pertinent ? Oui, la chimio. Dans une étude précédente, on a une survie sans progression de 13 mois et une survie globale de 37 mois dans cette première ligne, tout cancer de l'endomètre.

La couverture du besoin médical, j'ai mis partiellement couvert, puisqu'on a un traitement, mais qui a ses insuffisances, puisque ce n'est pas un traitement qui permettra de guérir les patients. On est dans un objectif d'allonger la survie. Avec une survie globale à 5 ans, qui est tout de même inférieure à 20 % pour le cancer de l'endomètre métastatique, tous sous-groupes confondus.

Le dostarlimab qui est évalué fait partie de ce qu'on appelle l'immunothérapie, c'est un inhibiteur de *checkpoint* immunitaire. Je vais peut-être passer rapidement là-dessus, puisque cela a été un peu évoqué, mais il y a eu une AMM conditionnelle de l'EMA en avril 2021. Cette fois-ci, c'était en deuxième ligne, puis une extension d'AMM, toujours au niveau de l'EMA, fin 2023 en première ligne pour cette population dMMR. Il y a eu un accès précoce en France, d'abord pour les dMMR, puis pour les pMMR, si bien que tout le monde désormais est couvert par l'accès précoce. Par contre, il y avait eu un avis défavorable de la commission de transparence fin 2023 avec un SMR insuffisant, mais c'était sur les données d'une autre étude, une étude de phase I/II qui était non comparative multi-cohortes, donc des données plus préliminaires.

Ici, on regarde les données de l'étude RUBY que vous avez déjà vues pour les accès précoces. C'est une phase III, randomisée en double aveugle, multicentrique, c'est RUBY partie 1, on ne parlera pas de la partie 2. Le choix du comparateur est adapté. Au total, il y a eu 494 patientes randomisées et il y en a 118 qui correspondent à la population dMMR. Ce sont des patientes atteintes de cancer de l'endomètre en rechute ou de stade 3/4 initial et qui sont traitées sans intention curative.

La définition de la population est peut-être le point un peu difficile dans cet essai, puisqu'on inclut à la fois des patientes de stade 4, donc une population métastatique sans intention curative, des rechutes là aussi, mais il y a aussi des patientes considérées à très haut risque de rechute. Ces dernières peuvent être incluses même si elles ont été opérées et qu'il n'y a plus de cible sur l'imagerie. Cette population pour moi se rapproche un peu plus de l'adjuvant, même s'il s'agit toujours de haut risque.

On a eu environ 25 % pour les dMMR.

Il n'y avait une stratification sur ce statut dMMR et sur l'antécédent de radiothérapie pelvienne. Malgré cela, on n'avait pas exactement le même nombre de patients dMMR dans les deux bras, car la stratification prenait en compte la saisie initiale du critère dans le CRF et certaines de ces données ont été corrigées. Cela rejoint la discussion de ce matin sur le fait qu'on n'est pas toujours fiable à 100 % sur ce statut, mais c'est également vrai dans la vraie vie.

Concernant les modifications du protocole, le protocole initial de mars 2019 avait comme critère principal la survie sans progression évaluée par l'investigateur sur la population totale d'abord, puis sur les patients dMMR avec un p unilatéral, et une prise en compte de la multiplicité des tests. Un premier amendement a modifié le critère de survie sans progression

pour que ce soit une évaluation avec une relecture indépendante, dans le contexte du Covid. Un deuxième amendement a ajouté la survie globale et la hiérarchie dans les critères composant le critère de jugement principal. Un troisième amendement est revenu à la survie sans progression évaluée par l'investigateur. Le plan d'analyse statistique a été modifié en conséquence.

Le critère de jugement principal est d'abord la survie sans progression dans la population dMMR, puis dans la population globale, enfin la survie globale dans la population globale, évaluée par l'investigateur. L'analyse est conduite de façon séquentielle. Je vous ai mis la prise en compte de la multiplicité des tests. Des critères secondaires non hiérarchisés, exploratoires, incluent la qualité de vie. Des analyses en sous-groupes sont prévues, notamment l'analyse en sous-groupe de la survie globale dans la population dMMR.

Pour les résultats d'efficacité, le critère de jugement principal est la survie sans progression dans la population dMMR, qui montre un *hazard ratio* à 0,28, avec un suivi médian de 24 mois et une maturité de 56 %. C'était d'emblée inférieur au seuil fixé. C'est la partie du critère qui concerne notre population. Dans la population totale, on observe pour la survie sans progression un *hazard ratio* à 0,64, c'était là aussi au-delà du seuil fixé pour retenir l'efficacité, avec un suivi médian d'environ la même durée, soit quasiment 12 mois versus 8 mois pour la survie sans progression. Pour la survie globale, le *hazard ratio* est à 0,69, avec un p inférieur au seuil fixé, et une survie globale de 44 mois versus 28 mois, c'est-à-dire un allongement de 16 mois, ce qui est très important en oncologie.

L'analyse en sous-groupe pré-spécifiée pour la population dMMR montre un *hazard ratio* de l'ordre de 0,32, avec une survie globale non atteinte dans ce groupe, versus 31 mois. La spécificité c'est que cela vient d'une analyse en sous-groupe.

Les analyses en sous-groupe sont globalement en faveur d'une efficacité du traitement, quels que soient les sous-groupes. Néanmoins, pour les cancers de stade 3 et ceux sans maladie visible initialement, les données sont moins claires, même si les effectifs sont petits. On peut se demander si pour ces patients, il ne fallait pas plus de recul. En tout cas les données à ce stade sont moins convaincantes.

En termes de tolérance, globalement, le profil n'est pas très différent. La majorité des effets indésirables sont liés à la chimiothérapie et existent dans les deux bras, ceux-là sont ressentis par l'ensemble des patients. Le dostarlimab augmente les effets immuno-induits, 58 % versus 37 %, principalement cela porte sur des éruptions cutanées, des cytolyses hépatiques et des dysthyroïdies avec hypothyroïdie.

Il y a eu cinq décès dans le bras expérimental versus zéro dans l'autre, mais en examinant le détail des causes, le lien avec l'ajout du dostarlimab n'est pas évident. Trois sont considérés non liés au traitement, un correspond à un choc hypovolémique, le mécanisme est incertain, mais il a été retenu comme lié au traitement, et un correspond à une myélosuppression, considéré comme lié à l'association chimio plus dostarlimab, mais à mon avis probablement plutôt à la chimio.

Les données de qualité de vie, bien qu'exploratoires, suggèrent une amélioration dans cette population, peut-être par amélioration des symptômes liés au cancer. Il n'y a pas de dégradation de la qualité de vie liée au traitement. Comme soulevé par l'association de patients, au-delà de la chimio, le dostarlimab est moins contraignant, car administré toutes les six semaines et provoque peu d'effets indésirables pour la plupart des gens.

Au total, on observe une diminution majeure du risque de progression et de décès de l'ordre de 70 % dans la population considérée. Certes, c'est au prix d'une légère augmentation des effets indésirables, notamment immuno-induits, mais l'immunothérapie est largement utilisée, donc ce sont des choses auxquelles on est habitué. Le schéma de traitement prévoit trois ans d'immunothérapie en maintenance, ce qui est un peu long comparé à d'autres maladies où on fait plutôt deux ans.

On voit l'impact sur la qualité de vie, on le voit, même si c'est un critère exploratoire.

La place du médicament est en première ligne pour la population cible dMMR évaluée par le laboratoire autour de 600 patients. Mes calculs donnaient plutôt 800, mais la différence n'est pas significative.

J'ajoute deux points non mentionnés dans la diapositive, mais soulignés dans le rapport : l'essai académique DOMENICA est mentionné en parallèle, mais il est difficile de proposer aux patientes randomisées désormais immuno versus chimio, alors que deux publications montrent le bénéfice de l'immuno. Je ne suis pas très confiante sur l'obtention de résultats exploitables de cette étude.

Ce qui me gêne le plus est la définition de la population. Le libellé parle de cancer de l'endomètre avancé nouvellement diagnostiqué. Généralement, en oncologie, les maladies avancées concernent des patients non opérables, même s'ils ont une tumeur primitive qui a atteint des organes trop importants pour permettre une chirurgie. Or, si on inclut des patients qui n'ont pas de cible sur l'imagerie, cela suggère qu'ils ont été opérés et que ce sont de vrais stades 3, donc des patients qui habituellement vont dans des essais de population adjuvante. Il semble y avoir un petit chevauchement de population dans l'essai. D'autre part, le libellé de l'AMM n'est pas très clair sur le fait qu'on s'adresse à des patients non opérables ou à des patients opérables à haut risque.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci beaucoup Audrey. Avant de passer la parole à Sylvie, je vous présente mes excuses. Je pensais que ma réunion du collège était à 15 heures, mais elle est à 14 heures. C'est Michel qui va prendre le relais et je vais être obligé de vous laisser. Michel prend la présidence. Merci.

Sylvie, je te passe la parole.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je n'ai pratiquement rien à dire, c'est parfait. Je voulais juste faire un commentaire par rapport à la dMMR et le sous-groupe. Dans cet essai, la randomisation, comme on vient de l'entendre, était stratifiée, alors que parfois, et notamment ce matin, ce n'était pas le cas. Cela change beaucoup les choses, puisque même

s'il y a eu une perte entre l'évaluation locale ou centrale, on a tout de même au départ des sous-groupes qui sont censés être à peu près échangeables en termes de caractéristiques.

J'avais juste une question pour Audrey. Ont-ils fait un test d'interaction ? Tu nous as montré un *forest plot* pour suggérer une hétérogénéité de l'effet du traitement selon les caractéristiques des tumeurs, mais y a-t-il eu un test d'interaction pour pouvoir l'interpréter ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - Il me semble que oui, mais je vais vérifier.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Concernant les tests d'interaction, je me permets, pendant que le Docteur Bellesoeur cherche les éléments également, de préciser qu'il y a eu des tests d'interaction réalisés selon le statut MMR des tumeurs. Ces tests d'interaction avaient été longuement discutés lors de l'examen de l'accès précoce en octobre dernier, j'ai oublié de vous le rappeler.

En effet, selon le statut MMR, une interaction quantitative significative a été observée sur la survie sans progression et sur la survie globale. Il avait été noté que ces résultats étaient plutôt en faveur d'une hétérogénéité d'effet du dostarlimab en fonction du statut, soit dMMR, soit pMMR. Un test d'interaction avait également été réalisé selon la région géographique. C'étaient les éléments qui avaient été discutés.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - C'est bien ce qui me semble. Je voulais le signaler. Merci beaucoup.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - J'ai peut-être deux commentaires à faire. Je ne suis pas sûre d'avoir bien compris pourquoi ils ont distingué les deux populations au moment de leur procédure, puisqu'ils avaient un essai positif sur l'ensemble de la population. Cela nous amène à réfléchir de façon un peu inhabituelle, même si, vu que c'est positif sur l'ensemble des critères, à mon sens cela n'a pas d'impact.

En termes de bénéfices, les courbes sont en plateau sur le recul le plus long présenté, avec l'impression au pire d'un bénéfice très prolongé, voire peut-être de gens dont cela peut changer l'histoire oncologique, même s'il faudra plus de recul pour l'affirmer.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Si l'interaction est significative, je pense qu'ils ont choisi ce sous-groupe parce que la taille d'effet est majeure, et encore plus grande que sur les autres. A mon avis, c'est une stratégie vis-à-vis de la taille de l'effet, non ? Je ne sais pas si tout le monde est d'accord.

Une cheffe de projet pour la HAS. - D'après les informations que nous avons eues de la part du laboratoire à l'époque, en effet ce découpage d'indications ne correspond pas au *design* de l'étude. Ce sont des éléments qui avaient été discutés. Le laboratoire nous avait indiqué qu'ils avaient eu la possibilité a priori d'avoir une AMM selon une procédure accélérée dans cette population dMMR. C'est pour cela qu'ils ont fait le choix de découper leur dépôt d'AMM ainsi.

Je tiens juste à préciser qu'en effet, chez les pMMR, nous sommes actuellement en accès précoce pré-AMM, un périmètre qui ne nous intéresse pas aujourd'hui, mais qu'il faut tout de

même évoquer. Une AMM est actuellement en cours de discussion pour a priori concerner l'ensemble des patientes, quel que soit leur statut MMR. Nous serons amenés, je pense, courant début 2025, à reparler de JEMPERLI dans cette autre population également.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - J'avais deux petites questions. La première concerne le manque de clarté dans le libellé de la demande actuelle et dans la population de l'étude, il y a des patientes qui sont en rechute, dont certaines sans avoir été traitées par chimiothérapie. Je suppose qu'il s'agit de rechutes après des stades très localisés. Du coup, je me posais la question de la place par rapport au pembrolizumab/lenvatinib dans cette population de patientes en rechute avancée. J'avais l'impression qu'on avait déjà évalué l'association lenvatinib/pembrolizumab dans cette indication.

Ma deuxième question portait sur l'effet selon la région géographique. Y a-t-il des hypothèses ? Il semble n'y avoir pas eu une grosse hétérogénéité d'effet avec un test d'interaction qui était positif. Je ne sais pas s'il existe des hypothèses à ce sujet. C'était stratifié aussi, donc c'était plutôt bien fait.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - Pour la première question, pembrolizumab/lenvatinib, c'est un traitement plutôt de deuxième ligne métastatique, sauf si les patients ont rechuté très précocement après leur traitement initial. Dans ce cas, on considère que leur traitement adjuvant compte comme leur première ligne parce que comme le traitement adjuvant, c'est du carboplatine-paclitaxel, quand ils rechutent à trois mois, leur dire qu'on va refaire le traitement qui a échoué, ce n'est ni vraiment faisable parce qu'ils ont encore de la toxicité, ni très pertinent cliniquement. Dans ce cas, on va d'emblée au pembrolizumab/lenvatinib.

Il me semble que dans le libellé de la société savante de gynécologie, par exemple, on le met dans l'arbre pour les rechutes qui sont dans l'année après la fin du traitement. On dit dans ce cas plutôt pembrolizumab/lenvatinib directement. Sinon, les autres, c'est carboplatine-paclitaxel en première ligne et deuxième ligne pembrolizumab/lenvatinib.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Ceux qui auront eu du dostarlimab en première ligne vous allez refaire du pembrolizumab derrière ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - Pour le moment, on n'aura pas les données parce qu'effectivement, pembrolizumab/lenvatinib aura été évalué post-chimio. Immuno, post-immuno aura-t-il un intérêt ? Ce sera immuno plus thérapie ciblée, après immuno plus chimio. Mais vraiment là, cela aura-t-il un intérêt ? Impossible de dire.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Et pour les régions géographiques ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - Pour les régions géographiques, j'avoue que je ne sais pas exactement pourquoi. Parce que dans les sous-groupes, ils mettent Amérique du Nord, Europe, Europe de l'Est, Europe de l'Ouest. Je ne sais pas à quelle différence particulière ils s'attendaient. Je n'ai pas connaissance que l'épidémiologie soit particulièrement différente,

si ce n'est qu'il y a plus d'obésité, par exemple en Amérique du Nord. Peut-être que cela peut faire des répartitions des types moléculaires différents. Mais l'obésité augmente aussi en Europe et cela a plus de sens quand on compare avec des pays ailleurs dans le monde. Je ne sais pas exactement ce qu'ils en attendaient.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce n'est pas un facteur de stratification. En effet, la région géographique n'était pas à stratifier. On avait demandé au laboratoire, au même titre que l'analyse d'interactions sur le statut MMR, un test d'interactions concernant la région géographique, puisque le *forest plot* suggérait des différences importantes selon la région géographique. Une interaction quantitative avait été mise en évidence, mais seulement pour la survie globale apparemment, et pas sur la survie sans progression. Mais nous n'avons pas d'éléments pour expliquer les raisons de cette hétérogénéité et de ces différences de résultats.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Un chef de projet voulait intervenir.

Un chef de projet pour la HAS.- C'était juste pour répondre à la question d'Étienne par rapport à la place du KEYTRUDA, le pembrolizumab pour le MSI en première ligne. C'est vrai qu'ils ont une indication : toute tumeur et c'était un essai basket. Il y avait l'endomètre, le pancréas, et plusieurs localisations et on avait donné un SMRI. Ce n'est pas remboursé, mais il a cette indication en monothérapie.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il est remboursé en echute, comme disait Audrey.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, il a une place, absolument, en association.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ma question avant le vote : dans cette population pour laquelle nous allons voter, la survie globale est-elle démontrée ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Le bénéfice en survie globale ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est exploratoire, a priori on ne l'aura jamais.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est le bénéfice sur la population totale. C'est plus de 16 mois d'allongement de la survie globale, il faut tout de même l'avoir en tête, c'est important en cancérologie. Parfois, on juge plutôt sur un allongement de PFS de quelques semaines.

Après, du fait du choix qu'ils ont fait de présenter les populations séparément, si on veut se concentrer sur la population MSI, ils l'ont fait, peut-être qu'il y a un choix stratégique, mais il y avait aussi beaucoup de données scientifiques autour à ce moment-là pour dire que c'était la population qui était censée en tirer le plus grand bénéfice. On avait cet essai basket toute tumeur sur le pembrolizumab qui avait démontré d'abord un bénéfice dans les colons et dans les MSI non colons, c'était certainement la population d'intérêt. Du fait du découpage qu'ils ont fait, le critère de survie globale est l'analyse en sous-groupe de la population MSI.

Pour moi, cela ne représente pas vraiment un risque parce que le bénéfice est important sur la population globale. Quand on regarde les résultats de survie sans progression, c'est plus

important chez la MSI que dans la population globale. On ne voit pas trop pourquoi la survie globale MSI serait... On ne voit pas de risque de se tromper.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Clara, puis un chef de projet.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est juste la remarque qu'on avait déjà faite aux précédentes évaluations du dossier. On peut tout de même regretter que la stratégie d'analyse ne soit pas cohérente avec leurs hypothèses d'hétérogénéité sur ces deux populations. On aurait pu avoir une prise en compte de la multiplicité des tests qui nous aurait permis de conclure sur ces deux populations sans chercher à les regrouper, alors qu'elles ont vraiment des tailles d'effet différentes.

On regrette tout de même leur choix, sachant qu'il y a un essai concurrent qui, avec le pembrolizumab seul, a bien cherché à démontrer l'efficacité dans chacun des sous-groupes de manière séparée, donc c'était faisable. Ils n'ont pas souhaité le faire et on peut le regretter.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Je rajoute juste la précision qui a été citée dans les autres évaluations. Le sous-groupe qu'on traite aujourd'hui représente un quart de la population de l'étude et le test d'interaction était en faveur d'un effet hétérogène qui semble être porté par ce sous-groupe. On a l'impression que le delta est plus porté par les dMMR que par les pMMR.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie, tu voulais rajouter quelque chose ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour moi, si le test d'interaction est significatif, cela nous autorise tout de même à regarder les effets dans les sous-groupes. Je serais plutôt favorable aux bénéfices qu'on observe, plus importants dans les dMMR et ne pas être psychorigides sur le contrôle du alpha dans cette situation. Tout le reste est tout de même assez démonstratif.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ma question était importante, parce que quand nous en avons discuté dans le bureau, on était en faveur d'un ISP, d'un SMR important. On était plutôt sur une ASMR IV, car on n'avait pas de démonstration à ce stade sur la survie globale. Je vois manifestement que cela peut être challengé. Je vous propose de voter ISP, SMR, ASMR.

Un chef de projet pour la HAS.- On vous propose également d'indiquer dans les demandes de données que le CT souhaite être destinataire de l'analyse finale de la survie globale. En effet, c'est la deuxième analyse intermédiaire, et il en reste encore une à venir en 2029.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Concernant l'ISP, j'ai 13 voix pour et 6 voix contre. Pour le SMR, 19 voix pour important. Pour l'ASMR, j'ai 18 voix pour le niveau III et une voix pour le niveau IV.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est ISP, important, III. Vous voulez l'adopter sur table ? Je pose la question pour ne pas y revenir après.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Nous reviendrons sur cette molécule en 2025, mais en attendant, on va l'adopter sur table.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien.

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