



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 décembre 2024

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

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - IMFINZI 50 mg/ml -
LYNPARZA 100 et 150 mg (Cancer de l'endomètre avancé)
(durvalumab/olaparib) (CT_AP-427) – Examen Extension d'indication -
IMFINZI 50 mg/ml (Cancer de l'endomètre 1ere ligne MMR)
(durvalumab) (CT-211)

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.

Seul l'avis

atoire

1. Examen - Post-AMM - Première demande - IMFINZI 50 mg/ml - LYNPARZA 100 et 150 mg (Cancer de l'endomètre avancé) (durvalumab/olaparib) (CT AP-427) – Examen Extension d'indication - IMFINZI 50 mg/ml (Cancer de l'endomètre 1ère ligne MMR) (durvalumab) (CT-21117) – Examen Extension d'indication - IMFINZI LYNPARZA (Cancer de l'endomètre avancé MMR (pMMR)) (durvalumab/olaparib) (CT-21088) - ASTRAZENECA

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Patrick. Merci beaucoup et merci de t'associer à nous pour l'évaluation d'IMFINZI et LYNPARZA que l'on va voir dans plusieurs cadres, en accès précoce post-AMM et le droit commun. Le dossier va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on aura la présentation de l'association IMAGYN, Initiative des malades atteintes de cancer gynécologique, ton intervention, Patrick, puis Sylvie Chevret.

M^{me} le D^r SIMONIN, membre de la CT.- Excuse-moi, Pierre, mais on a IMFINZI tout seul. On le fait en même temps ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On va le faire en même temps, mais on fera peut-être deux présentations différentes avec une présentation plus courte pour ne pas tout reprendre avec IMFINZI.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Par souci de praticité, on va tout représenter en une fois en distinguant à chaque fois les données et éléments qui concernent chaque indication. À la fin, on reviendra rapidement sur une demande d'autorisation d'accès précoce sollicitée par le laboratoire.

M. le P^r COCHAT, Président.- OK.

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

Ces demandes sont faites dans l'indication traitement de première ligne des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent candidates à un traitement systémique. Deux demandes seront évaluées aujourd'hui :

- Une partie de la présentation portera sur le traitement des tumeurs dites dMMR, sans déficience du système de réparation de mésappariement des bases, traités via la séquence durvalumab en association au carboplatine et au paclitaxel, suivi d'un traitement d'entretien par durvalumab seul.

- Une deuxième partie d'indication concernera les tumeurs dites pMMR, les tumeurs

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - IMFINZI 50 mg/ml - LYNPARZA 100 et 150 mg (Cancer de l'endomètre avancé) (durvalumab/olaparib) (CT AP-427) – Examen Extension d'indication - IMFINZI 50 mg/ml (Cancer de l'endomètre 1ère ligne MMR) (durvalumab) (CT-21117) – Examen Extension d'indication - IMFINZI LYNPARZA (Cancer de l'endomètre avancé MMR (pMMR)) (durvalumab/olaparib) (CT-21088) - ASTRAZENECA

sans déficience du système de réparation de mésappariement des bases, traités via la séquence durvalumab en association avec la chimiothérapie carboplatine/paclitaxel, suivie d'un traitement d'entretien par durvalumab/olaparib.

Pour les deux évaluations de droits communs, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie et ne revendique pas d'ISP. Le laboratoire souhaite également obtenir une autorisation d'accès précoce post-AMM dans l'indication qui concerne uniquement les tumeurs pMMR. Une demande d'autorisation pré-AMM avait été sollicitée par le laboratoire dans cette même indication en mai dernier et avait été refusée par la CT et suivie par le collège.

La stratégie thérapeutique actuelle comprend la chimiothérapie à base de carboplatine/paclitaxel comme traitement de référence. Elle est utilisée hors AMM. Je laisserai Patrick Dufour, notre expert sur le dossier, revenir dessus.

Les données supportant ces demandes d'inscription sont issues d'une même étude, l'étude DUO-E, comprenant à la fois des patientes avec tumeurs dMMR et des patients avec tumeurs pMMR. Pour comprendre, je vais vous présenter rapidement les caractéristiques globales de l'étude DUO-E, avant de vous présenter les résultats spécifiques à la population dMMR en premier lieu, puis à la population pMMR.

L'étude DUO-E est un essai de phase III randomisé en double aveugle réalisé chez 718 patientes réparties en trois groupes. Parmi ces 718 patientes, 475 patientes avaient des tumeurs pMMR, soit environ 80 % d'entre elles. Les 20 % restants étaient des tumeurs dMMR. Comme il y avait trois groupes différents, différentes comparaisons ont été réalisées au cours de l'étude. On va s'intéresser spécifiquement à certaines d'entre elles selon l'indication considérée.

Nous allons nous concentrer sur la demande d'inscription dans le cadre du droit commun qui concerne uniquement les tumeurs dMMR. Concernant cette population qui représentait environ un cinquième des patientes inclus dans l'étude, les résultats pertinents sont issus de la comparaison entre le groupe A, le groupe contrôle uniquement sous chimiothérapie, versus le groupe B, le groupe traitement qui a évalué l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie suivi par le durvalumab en monothérapie.

Concernant la survie sans progression, le critère de jugement principal, l'analyse finale a démontré une supériorité dans la population ITT du traitement par durvalumab et chimiothérapie suivie par durvalumab seul. Vous avez également le hazard ratio obtenu dans la sous-population dMMR. Il s'agissait cependant d'une analyse exploratoire non prévue au protocole.

Concernant la survie globale, le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha, la dernière analyse intermédiaire en date n'a pas mis en évidence de différences significatives entre les groupes de traitement, que ce soit dans la population ITT ou dans les analyses exploratoires réalisées dans la sous-population dMMR. Le laboratoire exploitant ces

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - IMFINZI 50 mg/ml - LYNPARZA 100 et 150 mg (Cancer de l'endomètre avancé) (durvalumab/olaparib) (CT_AP-427) – Examen Extension d'indication - IMFINZI 50 mg/ml (Cancer de l'endomètre 1ère ligne MMR) (durvalumab) (CT-211)

spécialités a fourni les résultats de tests d'interaction réalisés selon le statut MMR et la zone géographique notamment. Les tests d'interaction ont été significatifs en faveur de l'hétérogénéité des faits sur les critères à la fois de SSP et de survie globale selon le statut MMR.

Je passe aux données relatives à la population de patientes présentant des tumeurs pMMR toujours dans le cadre de la demande du droit commun. Dans cette même étude DUO-E, on va s'intéresser à la comparaison du groupe C, le groupe expérimental qui a évalué l'ajout du durvalumab à la chimiothérapie suivi par durvalumab en association à l'olaparib par rapport à la chimiothérapie représentant le groupe contrôle, le groupe A.

Dans cette population qui représentait 81 % des patientes inclus dans la totalité de l'étude, sur le critère de jugement principal qui était toujours la survie en progression, l'analyse finale a démontré une supériorité de l'ajout du durvalumab en association avec l'olaparib avec un HR à 0,55 et une estimation ponctuelle de la différence de médiane à 6,9 mois.

Vous avez également à l'écran les résultats obtenus dans la sous-population pMMR, toujours dans le cadre de l'analyse exploratoire puisque aucune analyse spécifique à cette sous-population n'était prévue au protocole dans le cadre de cette étude. Là encore, concernant le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha que représentait la survie globale, la dernière analyse intermédiaire n'a pas mis en évidence de différences significatives entre les deux groupes, que ce soit dans la population ITT ou dans la sous-population pMMR qui nous intéresse.

Concernant cette sous-population qui a déjà été vue par la commission dans le cadre d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, les nouvelles données disponibles sont des comparaisons indirectes qui ont été réalisées entre les patientes de l'étude RUBY (étude pivot de la spécialité JEMPERLI) et celles de l'étude DUO-E (étude support de cette demande). Ces analyses vont vous être critiquées par le Professeur Sylvie Chevret juste après la présentation du Professeur Patrick Dufour. Ces comparaisons indirectes ont été réalisées car la spécialité JEMPERLI est actuellement disponible en accès précoce à la fois chez les patients présentant des tumeurs dMMR et pMMR ou ayant un statut inconnu vis-à-vis de cette déficience dans le périmètre dans lequel une AMM n'est pas encore disponible concernant les patientes pMMR.

Concernant l'étude DUO-E et les données de qualité de vie, elles ont été analysées à l'aide de différents questionnaires de manière exploratoire. Concernant les résultats de tolérance, ils ont été marqués par des effets indésirables d'origine immunologique. On peut noter l'absence de cas de syndrome myélodysplasique qui constitue un effet indésirable d'intérêt particulier lié à l'utilisation de l'olaparib (LYNPARZA).

Concernant l'accès précoce, le dossier a déjà été évalué dans cette même indication dans le cadre d'une demande d'accès précoce pré-AMM, le 15 mai dernier, sur les bases des résultats de l'étude DUO-E. La commission avait décidé le refus de cette demande d'autorisation d'accès précoce suivie par le collège. Dans le cadre de cette nouvelle demande d'accès

précoce post-AMM toujours dans le même périmètre d'indication, il n'y a pas de nouvelles données d'efficacité ou de sécurité concernant l'étude DUO-E. Il y a uniquement les comparaisons indirectes que j'ai mentionnées plus tôt, qui vont être présentées par Sylvie Chevret par la suite.

Dans le cadre de l'instruction de ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Patrick Dufour et celle du Professeur Sylvie Chevret. Nous avons également reçu une contribution écrite de l'association IMAGYN qui va maintenant vous être présentée.

M^{me} le D^r SIMONIN, membre de la CT. - Bonjour. L'association IMAGYN est agréée en santé.

Quels sont les impacts de la maladie sur les patientes ? C'est une fatigue intellectuelle et physique due à la maladie et aux chimiothérapies avec des troubles de la mémoire. La vie professionnelle est le plus souvent mise entre parenthèses avec souvent des conséquences financières importantes. La vie affective et sexuelle est le plus souvent perturbée. La vie sociale est très perturbée avec l'alopécie qui est un élément aggravant. L'isolement social est souvent constaté, les patientes ne trouvent pas la compréhension nécessaire dans leur entourage. Psychologiquement, la peur de la rechute et de la mort est omniprésente. Vivre avec une maladie chronique est extrêmement pesant et brise la plupart des relations sociales des patientes. Les douleurs, certainement au stade avancé de la maladie, dû à la maladie elle-même, mais aussi au traitement de chimiothérapies.

Quels sont les impacts de la maladie sur les proches et les aidants ? La vie professionnelle et quotidienne est à adapter avec un impact psychologique. La maladie est difficile à vivre.

Quels sont les traitements actuellement utilisés ? Les traitements médicamenteux utilisés au stade avancé de la maladie, ce sont des chimiothérapies souvent plusieurs lignes, confort uniquement, sans efficacité, traitement par polymédication supplémentaire pour gérer les effets secondaires nombreux et la douleur, le soutien psychologique, les soins de support, la diététique et les soins palliatifs. Le dostarlimab et les antioestrogènes.

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ? Les avantages sont peu nombreux. La chimiothérapie, sauf pour un confort relatif au stade avancé de la maladie, ne procure qu'un répit de quelques mois et rechute aussitôt avec aucune autre solution.

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ? Ce sont les effets secondaires importants nécessitant de nombreux médicaments : perte de poids, immunité déclinante faisant courir des risques d'infection, de nombreux bilans et prises de sang, fatigue et incapacité à vivre normalement entre les séances de chimiothérapie, aspect psychologique important sur l'aspect physique avec l'alopécie, des séances de traitement longues et épuisantes, une efficacité minime.

Les commentaires sur l'indication demandée par le laboratoire : l'indication répond aux besoins thérapeutiques urgents des patientes concernées qui n'ont pas d'autres alternatives. Le cancer de l'endomètre avancé est particulièrement meurtrier.

Sur le médicament lui-même, l'association IMFINZI/LYNPARZA, l'indication répond aux besoins thérapeutiques urgents des patientes concernées qui n'ont pas d'autres alternatives. Le cancer de l'endomètre avancé chez les patients sans déficience dMMR est particulièrement meurtrier.

Les résultats de DUO suggèrent que l'ajout de l'olaparib en maintenance à la combinaison durvalumab/chimiothérapie améliore le résultat du traitement chez les patients pMMR et PD-1 positive.

En synthèse, le cancer de l'endomètre avancé ou métastatique, même avec une déficience MMR, a un pronostic très sombre à court terme. Il n'existe pas de thérapeutique efficace à ce stade. Il est crucial que les patientes puissent disposer d'un médicament capable d'augmenter la survie sans trop d'effets secondaires. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci Catherine. Patrick.

M. le P^r DUFOUR. - La cheffe de projet a présenté la plupart des résultats sur les données disponibles en ce qui concerne la survie sans progression, les données de qualité de vie et quelques données sur la tolérance.

Le cancer de l'endomètre, de façon générale, est un cancer assez fréquent puisque ce sont 8 000 cas par an. Par contre, la forme avancée ou métastatique est beaucoup plus restreinte puisque ce sont environ moins de 2 000 cas par an. En effet, les cancers de l'endomètre se manifestent par des signes cliniques assez bruyants qui alertent et qui vont amener à consulter assez rapidement. Ce sont des métrorragies après la ménopause. Ce dont nous allons parler concerne 20 % des patients.

Le pronostic de ces patients à une phase avancée ou métastatique est particulièrement péjoratif avec les traitements actuels. Le standard actuel, c'est l'association carboplatine/paclitaxel avec les effets secondaires décrits précédemment. Il permet une survie sans progression inférieure à un an et un décès qui arrive par la suite puisqu'on n'a pas de traitement de deuxième ligne efficace. Le tournant a été pris par l'adjonction d'immunothérapie à cette psychothérapie de base avec d'abord le JEMPERLI qui a déjà été vu par la commission de transparence. C'est un anti-PD-1 qui actuellement bénéficie d'un accès précoce et qui a permis une amélioration de la survie sans progression, sans donner une survie globale très nette. Il y a une tendance en faveur, mais sur la dernière analyse intermédiaire, ce n'était pas encore significatif.

Il y a d'autres approches d'immunothérapie qui ne sont pas disponibles dont les résultats sont aussi prometteurs et vont dans le même sens. C'est en particulier l'association pembrolizumab et de la chimiothérapie. La chimiothérapie, c'est toujours la même, le carboplatine/paclitaxel. Elle donne d'excellents résultats avec un gain significatif à la fois dans le groupe dMMR avec une déficience dans le système de réparation et dans le système pMMR lorsqu'il n'y a pas de déficience. Pour donner un ordre d'idée, le hazard ratio pour les dMMR, c'est 0,30, ce qui n'est pas rien, et pour les pMMR, c'est 0,54. Le produit n'est pas disponible dans ces indications. Le pembrolizumab est disponible dans d'autres indications. Je crois que le dossier n'est pas prévu

d'être soumis dans l'immédiat à la Commission de transparence.

On en revient au cas d'aujourd'hui, l'association durvalumab à la chimiothérapie. Les toxicités de la chimiothérapie resteront les mêmes. Catherine avait insisté sur les effets secondaires de la chimiothérapie. Ils resteront les mêmes dans cette situation-là puisque c'est le même protocole, aux mêmes doses et au même rythme. Le protocole a été conçu sur une phase III randomisée en double aveugle, avec une stratification qui porte à la fois sur le statut de MMR soit déficient, soit non déficient. Il s'adresse à des patients en phase initiale de rechute ou qui ont une nouvelle rechute, ce qui n'est pas tout à fait la même chose en termes de pronostic. Il y a également une stratification selon l'origine géographique de la patiente.

Il y a deux demandes : une demande d'accès précoce et une demande de droit commun. Le dossier est le même dans les deux cas de figure. Mon rapport couvre les deux. Il y a un nombre de patientes important dans l'étude, 718 patientes. Vous avez les éléments de stratification dans l'encadré à gauche. À chaque fois, il y a la chimiothérapie carboplatine/paclitaxel. Les doses données sont les doses habituelles, j'ai vérifié. Il n'y a pas de variation de ce protocole-là par rapport au protocole standard. Soit on l'associe au durvalumab, soit une association durvalumab/olaparib. C'est un placebo. Chaque fois, il y a un double placebo. Je crois que c'est une étude pas mal construite sur ce plan-là.

Reste la problématique qui a déjà été soulevée par la cheffe de projet et probablement soulevée par Madame Chevret, ce sont des analyses exploratoires en ce qui concerne les dMMR et les pMMR. Les malades sont stratifiés d'emblée selon ces éléments. Il y avait deux critères de jugement. Comme souvent, le premier critère de jugement, c'est la PFS avec les définitions habituelles. Il n'y a pas d'origine particulière. Le critère secondaire, c'est la survie globale. Ensuite, vous avez la tolérance et une étude de qualité de vie exploratoire également. On a des difficultés de ce côté-là comme toujours pour l'exploration de la qualité de vie, ce qui est bien dommage, puisque sur une étude double placebo, on pourrait espérer d'avoir des résultats, mais il y a trop de biais d'interprétation itérative qui rendent les résultats très difficiles à interpréter.

Sur la population globale, on a un gain avec le durvalumab, sans gain sur la survie sans progression. On a des différences en termes de mois. Sur la population globale, la médiane de survie passe de 9,6 à 15,1 pour l'association durvalumab/olaparib, c'est 10,2. Durvalumab seul, cela fait une différence de 0,6 mois. Elle est significative, certes, mais elle n'est pas uniquement pertinente. Par contre, 15,1 versus 9,6, c'est différent, c'est cliniquement pertinent.

Ces chiffres sont un peu différents sur la population dMMR et pMMR, mais on est en exploratoire. Sur la population dMMR, on a une médiane de PFS plus importante à 31,8 mois versus 7 mois. Pour la population pMMR, 15 mois versus 9,7 mois. Ces différences deviennent significatives. À noter que dans la population pMMR, on n'a pas de différence cliniquement pertinente entre durvalumab seul et le groupe contrôle. 9,7 versus 9,9, ça fait 0,2 mois, ça n'a pas d'intérêt clinique. Par contre, 9,7 versus 15 mois, ça en a un. Sur le groupe dMMR, entre les groupes durvalumab et durvalumab/Olaparib, il n'y a pas de différence significative. Les

courbes se superposent dans ce cadre-là.

Il y a une toxicité, cela est vrai, plus marquée lorsque l'on rajoute olaparib à la combinaison chimiothérapie/durvalumab. Toujours pareil, on s'oriente toujours sur des toxicités significatives, de grade > 3. Elles sont à peu près pareilles entre les groupes A et B. Par contre, lorsqu'on ajoute l'olaparib, ça devient plus important. Pour les groupes A et B, c'est-à-dire chimiothérapie seule ou chimiothérapie/durvalumab, 56 %, et quand on rajoute l'olaparib, on passe à 67 %.

Quels sont ces effets secondaires ? Ce sont essentiellement des problèmes d'anémie qui se gère de façon relativement simple. Il y a des problèmes de neutropénie, mais il y a peu de neutropénie fébrile, ce qui pourrait poser plus de problèmes. Quand je dis peu, je n'ai plus le chiffre exact en tête, autour de 2 %. Il n'y a pas de décès liés au traitement, lorsqu'il y a des décès, ils sont liés à la progression de la maladie. En ce qui concerne les effets secondaires d'intérêts particuliers, il y en a lorsqu'on fait de l'immunothérapie comme d'habitude, mais en termes d'incidence, ils sont plus importants lorsqu'il y a de l'immunothérapie puisque ça passe de 7 % sans immunothérapie à 28 % et 23 %, quand il y a une immunothérapie, mais ils sont en valeur absolue à chaque fois. Pour les pneumopathies, par exemple, c'est 0,4 %, 2,1 % avec la durvalumab, 5,5 % avec l'olaparib. Chaque fois, il y a un peu plus quand on rajoute l'olaparib puisqu'il y a deux immunothérapies en même temps. Dans les pneumopathies, la régression n'est pas lente. Il y a une médiane de régression de 56 jours avec des extrêmes de jour, c'est très bien, mais l'autre extrême est à 814 jours. Le nombre de cas n'est pas important, zéro cas dans la chimiothérapie seule, deux cas avec la durvalumab et 5 cas avec la combinaison durvalumab/olaparib. Dans l'hypothyroïdie, le nombre de cas est à peu près voisin, mais ils sont un peu plus importants. Il y a quelques cas d'hépatite également rapidement résolubles. Il y a un arrêt de traitement dû à la toxicité dans 18,6 % des cas pour la chimiothérapie seule, 20,9 % pour chimiothérapie/durvalumab et 24 % pour l'association des trois.

L'étude de la qualité de vie n'est pas interprétable parce qu'il y a des analyses multiples qui font qu'on ne s'y retrouve plus. C'est vraiment dommage parce qu'il est rare qu'on ait une étude randomisée double placebo avec des échelles de qualité de vie qui sont des échelles validées et utilisées de façon internationale. Il semble quand on regarde les courbes – Madame Chevret ne va pas être contente de ce que je dis – en dehors de la partie initiale quand il y a de la chimiothérapie où la tolérance est un peu moins bonne, par la suite, on n'a pas de différence en termes de qualité de vie. Il y a tellement de biais que je ne peux pas aller plus loin dans l'interprétation.

Pour moi, c'est une étude bien construite. C'est une étude de phase III multicentrique, double aveugle, avec un nombre de patients important. Le critère de jugement est correct, la PFS. On aurait aimé la survie globale d'emblée. On a une analyse exploratoire sur le profil pMMR, qui a été faite pour toutes les autres études qui étudient chimiothérapie plus immunothérapie. Que ce soit avec le dostarlimab ou avec le pembrolizumab, ils ont fait exactement la même chose. Le critère secondaire, c'est la survie globale qui, malheureusement, pour l'instant, les données ne sont pas naturelles, donc on ne peut pas conclure. Même si on a une tendance

parfois, cela ne signifie pas grand-chose. La tolérance est moins bonne avec l'association, mais gérable. La principale toxicité, c'est l'anémie, que l'on sait gérer. Il n'y a pas de toxicité de type neutropénie fébrile grave.

En conclusion, le bénéfice est cliniquement significatif en termes de PFS pour la population globale. Concernant la demande que fait le laboratoire, pour ce qui concerne l'ASMR, compte tenu de la qualité de l'essai et du gain significatif observé en PFS, dans le groupe dMMR, de même ampleur avec le durvalumab seul ou en association avec l'olaparib, c'est-à-dire que cela ne change pas, il y a un gain qui est plus marqué pour l'association durvalumab/olaparib dans le groupe pMMR par rapport au durvalumab seul. Il n'y a pas d'absence de démonstration d'un gain de survie globale, mais on a une toxicité gérable. Pour moi, cela reste un SMR qui me paraît important et il me paraît justifié de répondre à cette demande du laboratoire.

Ensuite, il y a l'ASMR. Il n'y a pas de données de survie globale, très clairement. Il n'y a pas de comparaison directe face à face avec l'olaparib. Il y a une comparaison indirecte très limite. Ensuite, il faudrait revoir ces évaluations avec des données matures de survie globale, ainsi que les autres associations, en particulier avec le KEYTRUDA, dont j'ai l'impression qu'elle donne des résultats un peu meilleurs.

Pour moi, il n'y a pas d'ISP, pour la raison qu'il y a une incidence faible, et il n'y a pas de modification du parcours de soins liée à ce traitement.

Voilà pour cette partie-là. Vous voulez qu'on fasse l'accès précoce ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, si tu veux.

M. le P^r DUFOUR.- Le cancer de l'endomètre en rechute ou avancé est un cancer grave, il n'y a pas de discussion possible. Il met le pronostic vital en jeu. Le premier critère est respecté. L'ajout de durvalumab à une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel suivie d'un traitement d'entretien par durvalumab/olaparib, puisque dans l'accès précoce, c'est l'association qui est ciblée, permet une amélioration de la survie sans progression de 43 % et en valeur absolue de 5,9 mois.

Il existe une alternative qui est le dostarlimab. Il a déjà été présenté à la CT et a obtenu un accès précoce. Son efficacité a été démontrée dans une étude de phase III randomisée versus chimiothérapie seule. Il avait montré une amélioration significative de la PFS à 0,76 et non significative de la survie globale. Dans le cas présent, on a un hazard ratio moindre puisqu'il est à 0,57, mais il n'y a pas d'étude randomisée comparant les deux traitements. Il y a une comparaison indirecte avec les limites que cela pose. Les profils de toxicité, par contre, sont similaires.

Pour moi, il y a une alternative, sauf si Madame Chevret dit que la comparaison est valable et que ce nouveau traitement est meilleur que l'autre. Compte tenu de l'alternative, il n'y a pas de perte de chance à différer ce traitement dans la même application. L'utilisation d'une immunochimiothérapie dans la prise en charge du cancer de l'endomètre n'est pas innovante dans la mesure où elle a déjà été développée dans cette indication avec le dostarlimab, le

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - IMFINZI 50 mg/ml -
LYNPARZA 100 et 150 mg (Cancer de l'endomètre avancé)
(durvalumab/olaparib) (CT_AP-427) – Examen Extension d'indication -
IMFINZI 50 mg/ml (Cancer de l'endomètre 1ère ligne MMR)
(durvalumab) (CT-211)

pembrolizumab et l'atezolizumab dans des essais randomisés.

Pour moi, les critères tels qu'ils sont définis ne sont pas respectés pour accorder un accès précoce. C'est un peu difficile parce qu'il y a un mélange de plein de choses.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup à toi. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais revenir brièvement sur l'essai, surtout pour ceux qui n'étaient pas là la première fois. C'est un essai à trois bras équilibré, environ 200 malades par bras, avec une randomisation qui était stratifiée sur le statut MMR, la région et sur le fait que ce soit des malades récurrents ou non. Il y a eu de nombreux amendements au protocole, notamment l'amendement 4 qui est survenu trois mois après la fin des inclusions et qui a modifié le critère de jugement principal en distinguant, sur la PFS mesurée par l'investigateur, deux comparaisons d'intérêts, C versus A et B versus A. Il n'est absolument pas question de sous-groupe, ni de tenir compte du statut MMR dans le critère de jugement principal. Il y avait des critères de jugement secondaire hiérarchisés, la survie avec des analyses intermédiaires prévues et le taux de réponse global.

Ce qui m'a surpris, c'est que le HR attendu était 0,55 pour C versus A et c'est 0,55 observé. C'était 0,70 B versus A et c'est 0,71 observé. Chapeau au laboratoire parce que tomber pile sur ce que l'on cherche, bref, j'ai trouvé cela un peu magique.

Il y a une hétérogénéité d'effet sur la PFS qui a été montrée selon le statut MMR uniquement pour la comparaison B versus A qui est significative, alors que le test d'interaction sur l'effet du C versus A pour la PFS n'est pas significatif puisque le P est à 0,13.

Dans le dossier qu'ils nous déposent aujourd'hui, en plus de la comparaison indirecte, il y avait ces comparaisons dissociées selon le statut MMR, qui n'étaient pas présentées de manière aussi détaillée la fois précédente. On a des analyses en sous-groupe selon le statut MMR avec des comparaisons de bras expérimentaux différents. Pour les dMMR, c'est B versus A qui est proposé et pour les pMMR, c'est C versus A. Autant pour les dMMR, comme il y a une interaction significative, je trouve que c'est une bonne idée de les conserver, autant pour le C versus A, il n'y a pas d'interaction avec le statut MMR, donc le fait de restreindre cette comparaison au seul pMMR me semble sujet à caution sur un plan statistique.

On retrouve les résultats que vous a décrits Patrick Dufour avec les courbes. En termes de survie sur les pMMR qui sont pourtant le groupe le plus prévalant, puisque cela représente 80 % de l'effectif, même si c'est exploratoire, on voit que l'effet est moindre que ce que l'on observe sur les dMMR en survie.

Voilà ce que je voulais dire sur l'essai.

Sur la comparaison indirecte, les auteurs ont comparé uniquement chez les pMMR le bras C versus A de l'essai DUO-E à l'essai RUBY puisque RUBY comparait JEMPERLI à la même chimiothérapie, le comparateur qui a été décliné en parallèle. C'est une comparaison ancrée sur la chimiothérapie commune puisqu'ils ont chacun le même bras de comparaison. Ils ont

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - IMFINZI 50 mg/ml -
LYNPARZA 100 et 150 mg (Cancer de l'endomètre avancé)
(durvalumab/olaparib) (CT_AP-427) – Examen Extension d'indication -
IMFINZI 50 mg/ml (Cancer de l'endomètre 1^{ère} ligne MMR)
(durvalumab) (CT-211)

proposé deux analyses. La première, c'est ce qu'on appelle une méta-analyse de Bucher qui n'est pas ajustée, qui part du principe que les malades sont identiques. Pourtant, quand on regarde les critères d'inclusion, il y a quelques différences. Patrick Dufour voudra peut-être commenter l'ancienneté du traitement systémique antérieur, puisque dans DUO-E, on tolérât un traitement dans l'année, alors que c'est six mois dans RUBY. Sur les histologies aussi, j'ai vu que les sarcomes n'étaient pas inclus dans DUO-E, alors que RUBY, ce n'était pas autorisé non plus. Peut-être que je me suis trompée.

Après, ils ont fait une MAIC, une comparaison indirecte ajustée par appariement et ancrée sur le comparateur commun. Ce qui m'a gênée, c'est qu'ils n'ont pris que deux variables comme elle est ancrée, on a juste besoin des modificateurs d'effets et non pas des facteurs pronostiques. Comme souvent, les modificateurs d'effets sont aussi des facteurs pronostiques. J'avais demandé à Monsieur Dufour de me donner ces facteurs dans cette maladie. Il m'en a listé beaucoup plus que ce qui a été utilisé par le laboratoire, qui n'a juste pris que deux variables, la région, pas l'ethnie – il y a un peu d'Asiatiques dans la base d'analyse, mais c'est l'inclusion en Asie qui était un facteur de stratification de la randomisation – et le stade de la maladie, mais ils ont regroupé les stades 3 et 4. Je dois avouer que c'est étonnant dans ces méthodes qui sont basées sur le fait qu'on n'a pas du tout envie d'être parcimonieux puisque l'hypothèse principale, c'est qu'il n'y ait pas de biais de confusion résiduelle. On s'attend à ce que les groupes soient échangeables sur tous les facteurs possibles qui peuvent intervenir sur l'effet du traitement. J'aimerais bien que Patrick Dufour commente ce résultat, le fait que seules deux variables ont été prises en compte.

Par ailleurs, il n'y avait pas d'Asiatiques dans l'un des essais, dans RUBY, donc ils ont mis un poids aux malades de l'essai DUO-E qui venaient d'Asie à zéro. Je dois avouer que cela m'a interpellée. Ils auraient mieux fait de dire dès le départ qu'ils excluaient les malades inclus en Asie, le résultat aurait été le même, mais peut-être pas tout à fait parce que dans le calcul des poids, je me demande dans quelle mesure les Asiatiques n'ont pas contribué au poids sur les stades. C'est pour cela que j'ai fait l'hypothèse que si on considère qu'il n'y a que le stade qui peut modifier la réponse au traitement, si on considère que regrouper les stades 3 et 4 n'est pas gênant et qu'il n'est pas intéressant de les dissocier, si on suppose que les non-Asiatiques ont un effet du traitement identique aux Asiatiques, on arrive à un effet du traitement effectivement en faveur de l'association, si ce n'est que l'effet est compatible avec un hazard ratio à 0,98, donc c'est compatible avec une quasi-absence d'effet.

Ce qui m'a gênée, c'est la sélection a posteriori d'un sous-groupe au vu de résultats qui, sur les MMR, me semblaient discutables, et le fait qu'on ne considère que le stade comme le facteur pouvant intervenir dans l'effet du traitement.

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

M. le P^r DUFOUR.- Par rapport à ce que vient de dire Madame Chevret, il est effectivement vrai que le pronostic n'est pas tout à fait le même si la rechute survient à un délai de six mois ou plus d'un an. Ce n'est pas du tout la même chose en termes de réponse à la chimiothérapie.

En dehors de ce cas de figure, on admet que quand une rechute survient à plus d'un an, on doit reprendre le même traitement qu'auparavant. Le pronostic n'est pas le même. Il faut savoir que cette maladie qui survient chez des patientes qui ont plus de 60 ans. Le groupe au-delà de 75 ans est très faible. Plus de 60 ans, donc il y a beaucoup de comorbidités en même temps. Ce n'est pas analysé dans l'étude. Il peut y avoir du diabète, des problèmes vasculaires. Tout cela entraîne des risques de complications plus importants. Ce n'est pas analysé non plus.

Une seule chose pour laquelle on n'a pas tiré grand-chose, c'est l'expression de PD-L1 qui, quand elle est positive, a un résultat nettement meilleur, mais ce n'était pas prévu initialement.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai une petite question avant de passer la parole à Jean-Christophe. Est-ce que dans ce type de cancer, la population asiatique a des particularités ? C'est le cas dans beaucoup de cancers digestifs, on le sait. Est-ce que pour les cancers de l'endomètre, il y a des particularités épidémiologiques, de réponse au traitement ou autre ?

M. le P^r DUFOUR.- Je n'ai pas la réponse. Je sais qu'il y a des tolérances au 5-FU qui ne sont pas les mêmes, mais ça, c'est réglé. Le reste, je n'ai pas d'éléments.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup à nos experts. J'ai une question qui est peut-être stupide, mais je ne crois pas avoir vu la réponse. Est-ce qu'on a une comparaison formelle de B versus C, la bithérapie versus monothérapie, dans la survie sans progression ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, on n'y avait pas d'analyse prévue au protocole de cette comparaison. Vous avez les résultats à titre informatif de cette comparaison qui a été réalisée de manière exploratoire.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Dans le risque alpha, je vois des flèches entre sur l'*average survival* et pas la PFS, c'est pour ça. Je ne vois pas les résultats. Ça vient d'apparaître.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Quand ils ont donné les trois courbes, ils ont donné les HR de chaque bras versus le contrôle, mais ils n'ont pas fait la comparaison B versus C.

M. le P^r DUFOUR.- Sur la présentation de Madame Chevret, les courbes étaient bien présentées.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Il y a les estimations, etc., mais il n'y a pas les HR de B versus C. Ils ne sont donnés que vis-à-vis du comparateur commun.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- On a du mal à juger de la contribution de l'olaparib sur la réponse.

M. le P^r DUFOUR.- Quand on regarde les courbes dans la population pMMR, elles se séparent, alors que dans la population dMMR, elles restent quasiment collées.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Elles se rejouent aussi à la fin.

M. le P^r DUFOUR.- C'est sûr. Il faudrait revoir les courbes de Madame Chevret.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- C'est dommage qu'on n'ait pas d'estimation formelle.

M. le P^r DUFOUR.- C'est la courbe avec les pMMR. On voit que les courbes ne se superposent pas, celle avec le durvalumab seul et celle du durvalumab/olaparib.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Tu vois, à 21 mois, je ne sais pas si ce sont les maturités ou un effet réel, les courbes se rejoignent.

M. le P^r DUFOUR.- À la fin, il n'y a plus grand monde exposé.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Tu as raison.

M. le P^r DUFOUR.- On voit bien que les courbes se séparent à partir de six mois quand on commence les traitements d'entretien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- J'ai une question concernant l'incidence de syndrome myélodysplasique induit par l'exposition au PARP inhibiteur. J'aurais voulu avoir l'avis du docteur Dufour sur ce point.

M. le P^r DUFOUR.- La cheffe de projet l'a dit dans sa présentation, il n'y a pas de syndrome myélodysplasique.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- De manière générale, je voulais avoir votre avis.

M. le P^r DUFOUR.- De manière générale, cela existe. Peut-être qu'il n'y a pas un temps suffisant, parce que cela n'apparaît pas tout de suite. On a une médiane de suivi qui n'est pas de trois ou quatre ans. Au point d'analyse, il n'y en avait pas. Il y a d'autres effets secondaires, des pneumopathies, des problèmes de dysthyroïdie et des problèmes hépatiques, mais sur le plan hématologique, il n'y a pas de choses particulières.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- À votre avis, par rapport à cette classe, vous n'avez pas de point de vigilance par rapport à cette classe ?

M. le P^r DUFOUR.- C'est connu. Thierry Facon et Étienne ont plus l'habitude d'utiliser ce type de produits. Ce n'est pas fréquent, c'est le moins qu'on puisse dire. C'est toujours pareil, on se situe dans une pathologie, on n'est pas dans un traitement adjuvant, on est dans un traitement d'une maladie grave qui entraîne la mort si on ne les traite pas. S'il y a une incidence minime, c'est le problème de la balance bénéfice-risque.

M. le P^r COCHAT, Président.- Un hématologue veut intervenir ? Thierry.

M. le P^r FACON, membre de la CT.- Ma remarque n'était pas sur les syndromes myélodysplasiques. Heureusement, ce sont des événements rares, et tant mieux. J'avais une remarque sur le design d'essais. Je suis toujours troublé par ces essais à trois bras dans lesquels on fait A contre B, A contre C, on laisse tomber B contre C. Je me perds un peu dans les dMMR et les pMMR. Quand on prend l'ITT et qu'on prend la chimiothérapie seule et la chimiothérapie plus durvalumab tout le temps, y compris en maintenance, on n'a aucun effet sur la PFS. Après, on dit qu'on va rajouter l'olaparib dans la partie maintenance et on voit des différences. Si on reprend la partie en rose, 9,6 contre 10,2 dit que l'ajout du durvalumab est seulement pour l'induction mais en traitement continu ne crée pas de différence de PFS.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis absolument d'accord. Cela voudrait dire, a contrario, que l'on devrait faire durvalumab/olaparib, on va jusqu'au bout du raisonnement. Le problème, c'est qu'on rajoute une toxicité qui n'est pas négligeable. On le voit dans l'étude, des toxicités importantes avec l'ajout de l'olaparib qu'on n'a pas avec le durvalumab. Donc essayer de voir quels sont les malades qui bénéficient plus du durvalumab seul ou de l'association, on peut discuter sur la démonstration qui a un biais parce que c'est exploratoire, je suis tout à fait d'accord, mais essayer de comprendre quels sont ceux qui bénéficient plus de l'un que de l'autre, cela me paraît...

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je pense qu'il faut regarder les courbes aussi parce que vous raisonnez sur des médianes qui ont l'air très proches. Les courbes ne sont pas les mêmes.

M. le P^r DUFOUR.- Les courbes ne sont pas les mêmes.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Le durvalumab fait mieux que le bras contrôle en PFS. J'attire toujours l'attention que les médianes, ce n'est que la moitié des malades. C'est une deuxième raison pour laquelle je n'aime pas les médianes.

M. le P^r DUFOUR.- Vous aviez des courbes, Madame Chevret, de dMMR aussi, qu'il me semble avoir vu dans votre présentation.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- C'est celle d'après, mais c'est autre chose, ils ont choisi un sous-groupe.

M. le P^r DUFOUR.- C'est pareil aussi en PFS.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Il y a un plus par rapport au contrôle. Ce qui m'a gênée, c'est pourquoi ils ont voulu absolument dissocier selon le statut MMR. Enfin, le fait qu'ils tombent exactement sur ce qu'ils avaient prévu lors d'un amendement alors qu'il y avait une analyse de futilité juste avant, il ne faudrait pas qu'il y ait une perte de chance.

M. le P^r DUFOUR.- Il faut remarquer également que dans les autres études, que ce soit avec JEMPERLI ou KEYTRUDA, je vous engage à lire l'étude de KEYTRUDA, cela est construit toujours de l'AMM façon avec cette stratification selon le statut MMR. C'est exactement pareil dans les trois études. L'atezolizumab, c'est pareil.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je pense que les essais à trois bras, Monsieur Facon, vous allez en voir beaucoup. Ils sont toujours un peu gagnants.

M. le P^r FACON, membre de la CT.- J'en ai fait un peu aussi.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Des fois, ils rajoutent, ils changent les critères de jugement, on change la question principale. On a tous les scénarios.

M. le P^r COCHAT, Président.- Matthieu, rapidement.

M. le D^r ROUSTIT, membre de la CT.- Effectivement, ce qui me gêne beaucoup, c'est de conclure et de dissocier ces populations MMR sur des tests de sous-groupes exploratoires. Il faut aussi penser qu'il peut y avoir une perte de chance pour certaines patientes dans ces cas-là. On peut être embêté pour conclure dans les deux sens. Du coup, j'ai du mal à me positionner sur cette distinction pMMR/dMMR.

M. le P^r DUFOUR.- Je comprends ce qui est dit. Si on va au bout du raisonnement et qu'on ne tient pas compte de la séparation MMR, on va partir sur la population ITT et dire qu'il faut donner à tout le monde durvalumab/olaparib. Cela me gêne dans la mesure où on rajoute de la toxicité et il n'est pas évident que tout le monde bénéficie de cette toxicité. Il y a des critiques autour de ça, je suis d'accord. Je ne sais pas ce que vous aviez décidé pour JEMPERLI. C'est un peu la même chose. Pour l'accès précoce, on a la même discussion.

Je suis content que Madame Chevret batte en brèche l'analyse comparative qui est ressortie pour l'accès précoce. Si on changeait notre avis sur l'accès précoce, il faudrait, dans ce cas-là, retirer l'accès précoce à l'un pour le donner à l'autre, ce qui serait lourd de conséquences sur des arguments qui, comme l'a dit Madame Chevret, sont assez faibles.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout à fait. Merci à toi, Patrick. Merci pour ton topo et toutes tes réponses. Merci. Bonne fin de journée.

M. le P^r DUFOUR.- Bonne journée et courage. Au revoir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous avez des compléments d'informations ou des questions ? Madame la chef de projet.

Une chef de projet pour la HAS.- Pour résumer, car beaucoup de données vous ont été présentées. Dans le cadre de ces deux demandes d'inscription, vous avez deux séquences de traitement. D'une part, le durvalumab en association à la chimiothérapie suivi par le durvalumab en monothérapie pour les patients dMMR. D'autre part, le durvalumab en association à la chimiothérapie suivi par le durvalumab en association avec l'olaparib pour les patients pMMR uniquement. Cette distinction a été réalisée au niveau de l'autorisation de mise sur le marché et de l'évaluation européenne. Seules les analyses réalisées dans la population ITT ont été prévues au protocole avec gestion du risque alpha. Ces analyses ont montré un gain en faveur des bras de traitement, que ce soit le durvalumab seul en monothérapie pour la partie entretien ou le durvalumab en association à l'olaparib toujours

pour le traitement d'entretien. On a un gain sur le critère de survie sans progression, le critère de jugement principal de l'étude. On n'a pas mis en évidence de différences significatives sur le critère de survie globale, le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha, incluant l'olaparib ou pas.

On a évoqué le dossier JEMPERLI, un comparateur cliniquement pertinent actuellement disponible dans le cadre d'un accès précoce chez les patientes dMMR et pMMR. Il a été évalué par la commission récemment dans le cadre d'une demande d'inscription uniquement chez les patientes dMMR. L'étude support de ce dossier comprenait également une étude comparant le dostarlimab (JEMPERLI) face à la chimiothérapie utilisée en traitement d'induction, puis poursuivie par le dostarlimab seul en monothérapie. Les principales données étaient en population ITT, mais cette étude avait compris une analyse avec gestion du risque alpha dans la population dMMR et avait mis en évidence une hétérogénéité d'effets entre les deux sous-groupes, là où, dans le cadre de l'étude DUO-E, on a une hétérogénéité d'effets entre les deux sous-groupes mis en évidence uniquement dans la séquence sans olaparib et pas d'hétérogénéité d'effets dans la séquence avec olaparib pour les patientes pMMR.

M. le P^r COCHAT, Président.- Compte tenu du comparateur potentiel pour les pMMR, est-ce que tu séparerais les dMMR avec JEMPERLI ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, JEMPERLI reste un comparateur à la fois pour les tumeurs dMMR et pMMR. La seule différence, c'est l'autorisation de mise sur le marché est uniquement dans la population dMMR.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tout à fait, c'est une histoire d'AMM.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Tout à fait. Les résultats de la prochaine analyse intermédiaire sur le critère de survie globale sont attendus courant 2025. Les résultats finaux de l'étude DUO-E sont attendus pour 2026.

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe au vote. Tu as préparé une diapositive de vote parce que c'est un petit peu compliqué. On vote d'abord l'association, puis la monothérapie, je suppose. On vote l'association pour laquelle on doit voter le droit commun et l'accès précoce. Le Bureau était plutôt défavorable à l'accès précoce pour les raisons de comparateur que l'on vient de voir notamment. Il proposait un SMR important et une ASMR V dans la strate du droit commun.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans le cadre de l'accès précoce, juste avant le vote, je me permets de vous rappeler que les nouvelles données disponibles dans le dossier sont différentes des données précédemment évaluées par la commission. C'est la comparaison indirecte et les analyses réalisées en sous-groupes présentées par Sylvie Chevret. Une autre différence entre les dossiers dostarlimab et durvalumab dans la population pMMR est qu'on a une analyse significative sur le critère de survie globale pour JEMPERLI dans le cadre d'une analyse intermédiaire en faveur de la séquence JEMPERLI plus chimiothérapie suivie par JEMPERLI.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela ne fait que corroborer ce qu'on propose. Ensuite, pour la monothérapie IMFINZI, on proposait un SMR important et une ASMR V dans la strate aussi.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Est-ce qu'on ne voterait pas plutôt l'ASMR versus le comparateur de l'étude pour les deux séquences ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut pour les deux, mais cela ne change rien, ce sera une ASMR V quand même. Je suis d'accord, à voir, on peut le voter par rapport au comparateur.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- Dans l'antériorité, une amélioration de la survie sans progression, c'était un niveau V versus chimiothérapie dans ce cancer spécifique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je n'ai pas compris ta question.

M. le P^r LEGA, membre de la CT.- On considère que la survie sans progression n'est pas un critère cliniquement pertinent dans le cancer de l'endomètre, considérant qu'il n'y avait pas de risque de switch dans le vote antérieur. Je voulais juste un rappel sur le vote antérieur spécifiquement dans le cancer de l'endomètre. Vous savez qu'il y a une variation de l'appréciation de la survie sans progression en fonction des différents types de tumeurs ou d'hémopathies malignes.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On n'a pas l'historique précis. On peut vous redonner l'évaluation que l'on avait attribuée à JEMPERLI, mais il y avait une survie globale. Il a eu une ASMR III, mais cela ne correspond pas au cas que vous citiez.

M. le P^r COCHAT, Président.- La grosse différence est là, il y avait une survie globale ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Tout à fait, il y avait de la survie globale qui sortait pour JEMPERLI. La question, pourquoi on vous propose de voter l'ASMR versus le comparateur, c'est que si on mettait un niveau V dans la strate, la strate comprend JEMPERLI qui a une ASMR III puisqu'il a démontré la survie globale.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'est plus logique.

M. le P^r CLAVET, Vice-Président.- C'est un niveau IV, alors ?

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Oui, on n'est pas obligé de mettre un niveau V.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est à l'appréciation de chaque membre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Exactement.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Si cela vous va, on commence par l'association.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu veux que l'on vote les deux en même temps ou pas ? C'est

peut-être plus rapide.

Une cheffe de projet pour la HAS.- En même temps, tu parles du droit commun et de l'accès précoce pour les pMMR ?

M. le P^r COCHAT, Président.- J'aurais fait l'association en accès précoce et en droit commun, puis la monothérapie.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On vote tout d'un coup.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je ne sais plus où on est.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On va faire deux votes distincts.

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait l'association, puis la monothérapie.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Le premier vote, on vote les pMMR avec le traitement d'induction et d'entretien en association. On vote le droit commun et l'accès précoce chez les pMMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Concernant le droit commun, pour les pMMR, vous avez voté à 18 voix pour le SMR important, 2 voix pour le SMR modéré, 1 voix pour l'ASMR V, 19 voix pour l'ASMR IV. Pour le droit commun, c'est un SMR important, une ASMR IV, sans ISP. Vous avez voté à l'unanimité contre l'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait la monothérapie dMMR versus chimiothérapie.

M. le D^r NIAUDET, membre de la CT.- Il faut voter aussi les items d'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Vous avez raison. Merci.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On vote les quatre critères de l'accès précoce dans la population pMMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants toujours. Vous avez voté pour la maladie rare, grave et invalidante, 20 pour. Le traitement approprié, vous avez voté à l'unanimité contre. Pour le traitement pouvant être différé, contre à l'unanimité. Pour la présomption d'innovation, vous avez voté 8 voix pour et 12 voix contre. C'est un oui, non, non, non. Voilà pour le dMMR.

M. le P^r COCHAT, Président.- On retourne au dMMR, monothérapie versus chimio, ISP, SMR et ASMR.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Uniquement dans le droit commun.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Vous avez voté à 20 voix contre l'ISP. Concernant le SMR, 18 votes pour un SMR important, 2 votes pour un SMR modéré. Concernant l'ASMR, 10 voix pour une ASMR V, 10 voix pour une ASMR IV. La voix du Président fait basculer les votes, il a voté un SMR important et une ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je confirme.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

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