



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 mai 2025

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 - Extension d'indication - JEMPERLI 500 mg (1ere ligne d'un cancer de l'endomètre (CE)) (dostarlimab) (CT-21284)**

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** On passe au dossier JEMPERLI pour son extension d'indication. Le dossier est présenté par notre cheffe de projet avec une expertise de Audrey et de Sylvie et on a une contribution d'une association, l'association IMAGYN.

**M<sup>me</sup> 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 aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité JEMPERLI à base de dostarlimab dosé à 500 milligrammes. Cette fois-ci, dans l'indication, JEMPERLI est indiqué en association avec le carboplatine et le paclitaxel pour le traitement de première ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé, nouvellement diagnostiquées ou récidivant et candidates à un traitement systémique. Le périmètre de l'AMM obtenu le 15 janvier 2025 ne fait donc plus mention du statut mutationnel MMR-MS et comprend à la fois les populations dMMR/MSI-H, pMMR-MSS et de statuts inconnus.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Pour rappel, JEMPERLI a été rendu disponible en France dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM, obtenu en septembre 2023 dans le même périmètre que l'AMM faisant objet de la demande aujourd'hui. Par la suite, le laboratoire a obtenu une AMM uniquement pour les patientes présentant un statut dMMR. En conséquence, en octobre 2024, l'accès précoce initial a été scindé en deux AP distincts : d'une part, un accès précoce post-AMM restreint à la population dMMR et d'autre part, un accès précoce pré-AMM pour les patientes pMMR ou dont le statut MMR n'est pas connu.

Par ailleurs, JEMPERLI a récemment été évalué en droit commun dans la population dMMR et vous lui avez octroyé un SMR important ainsi qu'une ASMR III sans ISP dans cette indication restreinte.

Suite à l'extension de l'AMM dans la population ITT de l'étude, le laboratoire est revenu avec une demande en droit commun qui fait l'objet de l'évaluation d'aujourd'hui, ainsi qu'une demande d'accès précoce post-AMM qui sera évaluée par la suite. Je précise que les patients dMMR ayant déjà fait l'objet d'une évaluation en droit commun, l'évaluation d'aujourd'hui portera principalement sur la population pMMR.

Je laisserai le Docteur Bellesoeur revenir sur la stratégie thérapeutique qui a récemment été mise à jour. En ce qui concerne les données cliniques disponibles, le laboratoire n'a pas apporté de nouvelles données cliniques. Tous les résultats avaient déjà été soumis et évalués par la CT.

La demande d'inscription repose à nouveau sur l'étude RUBY. C'est un essai de phase III, randomisé, en double aveugle, qui a comparé la chimiothérapie seule à l'association

dostarlimab plus chimiothérapie chez 494 patientes. Parmi elles 76 patientes étaient de statut pMMR. Le critère de jugement principal était multiples. On a observé un bénéfice du dostarlimab en survie sans progression dans la population ITT et dMMR ainsi qu'un bénéfice en survie globale dans la population ITT démontré avec gestion du risque d'erreur. En revanche, aucune analyse robuste sur les critères de survie globale et de survie sans progression pour la population de patients pMMR n'était prévue.

À la suite d'une demande de la CT, le laboratoire a fourni des analyses de tests d'interaction selon le statut MMR et la zone géographique. Ces tests se sont révélés significatifs, suggérant une hétérogénéité de l'effet, tout d'abord sur la survie sans progression et la survie globale selon le statut MMR et uniquement sur la survie globale selon la zone géographique. Les tests indiquent que chez les patients pMMR, qui représentent les trois quarts de la population ITT, on retrouve une amélioration modeste de la survie sans progression et aucun gain démontré en survie globale. En revanche, chez les patientes dMMR, qui constituent environ le quart de la population ITT, les résultats montrent une amélioration marquée à la fois en survie sans progression et en survie globale. Ces données montrent que l'effet global du traitement semble principalement être porté par les patientes dMMR.

La qualité de vie a été évaluée de façon exploratoire. Le profil de tolérance est notamment marqué par davantage d'événements graves et de grades supérieurs ou égales à 3 dans le groupe dostarlimab. Les effets immunologiques sont également plus fréquents. Aucun nouveau décès lié au traitement n'a été signalé depuis la première analyse. Au total, cinq décès avaient été rapportés, deux attribués respectivement au dostarlimab et à la chimiothérapie.

Concernant le nombre de patientes incluses dans le dispositif d'accès précoce, entre le 27 septembre 2023, qui est la date d'octroi du premier accès précoce, et le 28 octobre 2024, on retrouve 1 129 patientes qui ont été incluses dans le dispositif d'accès précoce. Parmi elles, 66 % présentaient un cancer de l'endomètre de type pMMR et 23 % étaient dMMR. Pour les 11 % de patientes restantes, le statut MMR n'était pas connu. Le laboratoire que nous avons contacté nous a précisé qu'actuellement, 1 916 patientes ont bénéficié du dostarlimab dans ce cadre, et un rapport actualisé est attendu au mois de juillet.

Voici maintenant les principaux points de discussion soulevés par cette évaluation. Tout d'abord, les résultats en survie globale proviennent d'une analyse intermédiaire, menée uniquement dans la population ITT. Les résultats finaux sont attendus pour 2029. Par ailleurs, on note une absence d'analyse robuste en survie globale et en survie sans progression pour la sous-population pMMR, ce qui limite la portée des conclusions pour ce groupe de patientes.

Pour rappel, un gain de SSP a été démontré de manière robuste chez les dMMR et une interaction quantitative significative a été retrouvée concernant le statut MMR, et ce pour les deux critères principaux, c'est-à-dire survie sans progression et survie globale en faveur des patientes dMMR.

Nous rappelons que vous allez vous prononcer uniquement dans la sous-population pMMR, la sous-population dMMR ayant déjà fait l'objet d'une évaluation récemment.

La qualité de vie a été évaluée de manière exploratoire et s'agissant de l'intérêt de santé publique qui est revendiqué par le laboratoire, les critères ne sont pas remplis.

Dans le cadre de l'instruction de ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Bellesoeur et du Professeur Chevret et nous avons reçu une contribution écrite de l'association IMAGYN qui va maintenant vous être présentée.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.** - Merci.

**M<sup>me</sup> BARKA, membre de la CT.** - C'est l'association IMAGYN, une initiative des malades atteintes de cancer gynécologique agréée au niveau national, 130 membres et 15 bénévoles. La contribution a été renseignée suite à une enquête menée en collaboration avec des représentants associatifs via un groupe de travail. Là, vous avez le tableau des liens d'intérêts de l'association, sachant qu'elle ne souhaite pas que ce soit diffusé.

L'association rappelle que concernant le fardeau de la pathologie, le cancer d'endomètre représente la deuxième forme de cancer féminin diagnostiqué en France derrière ceux du sein et le quatrième des cancers touchant les femmes. C'est le plus fréquent des cancers gynécologiques et le nombre des cas annuels est d'environ 1 200. Environ 25 % de ces cancers sont découverts à un stade avancé et le pronostic devient alors très sombre.

Concernant l'impact de la maladie sur les patientes : au stade 5, hospitalisations répétées, plusieurs mois à l'hôpital et HAD, des douleurs physiques et psychiques, perte de poids importantes, une vie affective et sexuelle totalement impactée ; au stade 4, l'arrêt de la vie professionnelle avec une incapacité de travail et donc des difficultés financières, un impact psychologique, car pas de réelle efficacité au niveau du traitement ; au stade 3, l'arrêt de la vie sociale et l'incapacité à se déplacer ; au stade 2, une durée longue des séances de chimiothérapies et les effets secondaires avec des problèmes urinaires et de transit.

L'impact de la maladie sur les proches et les aidants. Il y a un impact psychologique avec la fatigue, la diminution du temps de travail, la sollicitation par rapport aux aides concernant les actes essentiels de la vie quotidienne en fonction du degré de la maladie, et les aides aux trajets domicile-hôpital.

Concernant les éléments de la qualité de vie, les traitements, les chimiothérapies et la polymédication. Au stade avancé de la maladie afin de gérer les effets secondaires et la douleur. Dans les effets secondaires, on a la perte de poids, l'immunité déficiente faisant courir des risques d'infection, l'anémie avec de nombreux bilans et prise de sang, l'aspect psychologique important sur l'aspect physique par rapport à l'alopécie et les séances de traitement longues et épuisantes.

L'axe d'amélioration de la qualité de vie avec le nouveau traitement, JEMPERLI est un traitement bien supporté et permet de retrouver une bonne qualité de vie avec de longues émissions et des effets secondaires moindres.

Enfin, en synthèse, l'association indique qu'il est important de diversifier l'offre thérapeutique, que peu d'options thérapeutiques validées pour contrôler la maladie et

améliorer la survie des patients sont proposées. L'essor des immunothérapies représente un immense espoir pour les patientes.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Merci beaucoup. On écoute Audrey.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- On va reparler des données de l'essai RUBY qu'on avait déjà vues ensemble en novembre. En novembre, on ne s'intéressait qu'à la population dMMR, mais on vous a présenté que l'essai était plus large, il y a aussi les pMMR. Ce sont les mêmes données de l'essai, c'est juste que la dernière fois, on avait fait un focus sur les dMMR, il n'y a pas tellement de données nouvelles, à part les données du nombre de patientes traitées dans l'accès précoce, qui sont plutôt des données descriptives.

Le cancer de l'endomètre est tout de même un cancer fréquent chez la femme, puisque c'est le quatrième cancer chez la femme. L'incidence est plutôt en hausse à cause de l'augmentation des facteurs de risque, notamment l'obésité. Le nombre de nouveaux cas par an est en gros autour de 9 000 à 10 000. C'est une maladie dans laquelle, finalement, il n'y a pas eu énormément d'innovation thérapeutique jusqu'à aujourd'hui. Deux questions se posent : la place de l'immunothérapie, dont on parle là et la place des inhibiteurs de PARP, qui est l'objet de la partie 2 de l'essai RUBY et qui a déjà été un peu évoquée en début d'année avec l'essai DUO-E.

L'innovation, ou la modification majeure récente, c'est la classification du cancer de l'endomètre en plusieurs sous-types déterminés sur le plan moléculaire, et dont on a identifié qu'ils sont associés à des pronostics différents. Aujourd'hui, on parle de cancer de l'endomètre, certes, mais on les classe en fonction du profil MMR, de la présence de mutations POLE, de la mutation P53, et les autres, ce sont les non spécifiques. Vous voyez dans les courbes du bas qu'ils n'ont spontanément pas la même gravité.

À la phase métastatique, qui est celle qui va nous intéresser, c'est 20 % de survie à cinq ans et en gros, 36 mois de survie globale, il y a effectivement un besoin thérapeutique.

Ce qui change par rapport à la dernière fois où je vous ai présenté l'essai, c'est que les recommandations de prise en charge ont été mises à jour en 2025, justement pour tenir compte notamment des données de l'essai RUBY. Aujourd'hui, pour des rechutes ou des maladies d'emblée avancées, on propose majoritairement chimiothérapie plus immunothérapie, c'est ce que je vous ai mis dans l'arbre de diagnostic. En haut, ce sont les recommandations françaises qui ont été actualisées là, puis en bas, vous voyez le contexte dans lequel s'est fait l'essai, qui sont les recommandations européennes qui n'ont pas encore été actualisées.

Ensuite, on fait des distinctions. Là, ce qui est proposé, c'est le dostarlimab parce qu'à l'heure de la rédaction des recommandations, c'était le seul pour lequel il y avait un accès en France. Ensuite, il y a une distinction en fonction du statut MMR avec une recommandation qui est plus forte pour les dMMR pour dire que vraiment, le traitement de référence est une chimio avec une immunothérapie par un anti-PD-L1, le dostarlimab parce qu'il est accessible. Mais il

Il y a un petit astérisque pour ouvrir la porte à l'accès aux autres immunothérapies, sans préférence en fonction des traitements qui seront approuvés.

Pour les pMMR, la recommandation est un peu moins forte parce qu'on dit que c'est une association de chimiothérapies carboplatine-paclitaxel avec une immunothérapie par anti-PD-L1 en se basant sur les résultats de survie sans progression, mais que la chimiothérapie sans immunothérapie est une option. Les autres options sont plus anecdotiques. On peut faire de l'hormonothérapie pour les rares cas, ou dans une population très sélectionnée de maladies lentement évolutives. Celles qui rechutent vraiment très vite et qui ont déjà été exposées à la chimio, on leur propose l'équivalent d'un traitement de deuxième ligne qui est le pembrolizumab, lenvatinib qu'on avait gardé dans les comparateurs cliniquement pertinents dans l'évaluation précédente.

Cela a été dit, on est passé d'un focus sur les dMMR à un accès précoce qui rassemblait les dMMR et les pMMR, et en novembre, on avait vu l'inscription pour uniquement les dMMR. Aujourd'hui, pour moi, ce serait plus logique de raisonner que par rapport au pMMR, plutôt que de raisonner par rapport à la population globale, et on se base toujours sur les résultats de RUBY.

Le *design*, je vous le rappelle rapidement, mais c'était randomisé 1:1, la chimiothérapie standard dont on a parlé, et dans l'autre bras, la chimiothérapie avec le dostarlimab, immunothérapie anti-PD1, administrée pendant la chimiothérapie et poursuivie en traitement de maintenance. 494 patients randomisés, 24 % de dMMR, 74 % en gros de pMMR, proche de ce qu'on a vu pour l'accès précoce. Des erreurs de stratification initiales. La stratification, c'était le statut MMR. On a vu que c'était pronostique, et qu'en plus, c'est un facteur a priori associé à la réponse à l'immunothérapie. C'était a priori des erreurs de saisie de cette donnée initialement, le fait d'avoir reçu de la radiothérapie pelvienne et le stade de la maladie.

On avait déjà parlé de la méthode. Il y a eu des amendements qui ne posaient pas de problème particulier, principalement qui ont conduit à passer d'évaluation du critère de jugement en fonction des investigateurs, avec relecture indépendante, puis revenir en fonction des investigateurs. Au final, le critère de jugement principal, c'était d'abord la survie sans progression dans la population dMMR, puis la survie sans progression dans la population globale, puis la survie globale dans la population globale, avec une analyse séquentielle et un contrôle du risque alpha.

Les résultats sur les trois parties du critère de jugement principal pour l'efficacité : c'est positif sur l'ensemble des critères, positif en survie sans progression, ce qui nous intéresse en particulier la population globale, les lignes en dessous, et positif sur la survie globale, avec un *HR* qui est à 0,69, à 24 mois, on est à 70 % versus 54 % de survie globale. Si l'on regarde la ligne des dMMR, on voit que l'ampleur d'effet est plus importante dans cette population, avec un *HR* qui est à 0,28. Les tests d'interaction sont positifs par rapport au statut MMR, à la fois sur la survie sans progression et sur la survie globale.

Si on regarde la première partie, la survie sans progression et qu'on essaie de penser à la population pMMR qu'on n'a pas encore évaluée, on voit que dans la population totale, on a

un  $HR$  à 0,64, c'est-à-dire une différence de médiane qui est de 11,8 mois versus 7,9 mois. Je vous ai mis la population totale en dessous du tableau. Si on regarde ensuite, vous avez les dMMR en haut et les pMMR en bas, on voit tout de même que l'ampleur d'effet n'est pas du tout la même. Là, si on regarde les pMMR, on a une survie sans progression qui est de 9,9 mois versus 7,9 mois. Si on se met à 24 mois, on est à 28 % versus 18 %. Ça fait un  $HR$  à 0,76 avec un intervalle de confiance qui exclut 1, mais en faveur d'un bénéfice tout de même, quantitativement plus modeste.

On regarde cette fois-ci la survie globale, critères positifs dans la population totale avec une différence de survie globale qui est de 16 mois entre les deux groupes, un  $HR$  à 0,49. Pareil, je vous ai mis les dMMR et les pMMR sur la droite, les pMMR en bas, vous voyez que là, on est à 34 versus 27 mois dans ce groupe, ça fait tout de même plus de sept mois avec un  $HR$  qui est à 0,79, donc cette fois-ci non significatif, sachant que le critère de jugement, c'était tout de même la population globale.

L'analyse en sous-groupe, on l'avait un peu évoquée la fois précédente aussi. Deux points posaient un peu question : l'origine géographique, sachant que je ne sais pas exactement pourquoi ils ont pris ce critère de stratification. Ils ont plus moins en Europe que ce qu'ils pensaient, parce que c'était la période du Covid, donc ça fait des effectifs pas très importants, néanmoins, j'ai entendu que le test d'interaction était positif sur ce critère aussi. Quand on regardait dans la description de la population, il y avait peut-être un peu plus dans le sous-groupe patients européens de maladies d'ailleurs moins agressives, mais je n'ai pas vraiment d'explication satisfaisante. L'autre chose, c'est que les patients qui n'ont pas de cible au moins de leur prise en charge initiale aussi, il y a un doute sur le bénéfice du traitement.

C'est là encore des petits effectifs, on peut imaginer que, vu qu'ils n'ont pas de maladies visibles, mesurables, ils ont peut-être une maladie un peu (inaudible coupure son 2.54.37-2.54.48) déjà vu au moment de l'évaluation précédente, il n'y a pas de données nouvelles. Il y avait évidemment plus d'effets indésirables immunomédiés vu qu'on ajoute de l'immunothérapie, ce qui n'est pas un obstacle très important. Il y avait tout de même des décès décrits dans le bras avec immunothérapie, que j'avais présentés dans l'analyse la fois précédente, qui étaient retenus comme non liés au traitement. Principalement on note qu'il y a plus d'éruptions cutanées, plus de cytolysé hépatique, plus d'hypothyroïdie. La qualité de vie a été exploratoire, elle est plutôt rassurante sur le fait qu'il n'y a pas de dégradation.

En conclusion, l'essai démontre bien une diminution du risque de progression et du risque de décès dans la population globale, avec un bénéfice qui est tout de même tiré par une ampleur de bénéfices qui est particulièrement importante dans la population dMMR. Il n'y a pas tellement d'impact sur l'organisation des soins, si ce n'est que cela augmente l'incidence des effets indésirables immuno-induits, la qualité de vie exploratoire. Pour moi, la principale question, c'est évalue-t-on le traitement comme dans le libellé de l'AMM, à savoir dans la population globale, avec dans ce cas un essai qui a des résultats positifs en survie sans progression et en survie globale ? Ou, au fond, a-t-on déjà donné une évaluation dans les dMMR où on a mis un SMR important et une ASMR III sur l'ampleur du bénéfice en survie globale plus 16 mois ? Là, ce qui nous intéresse, c'est l'autre partie de la population, les pMMR, auquel cas la qualité de la démonstration est moins bonne, vu qu'il n'y avait pas

d'analyse sur ce sous-groupe particulièrement, et l'ampleur de bénéfice est moins bonne aussi. C'est donc peut-être plutôt une ASMR IV.

Enfin, je l'ai mis dans le rapport, la question qui se pose après, c'est le positionnement de chacun de ces essais d'immunothérapie dans le cancer de l'endomètre qui n'a pas été conçu à chaque fois de la même façon. Dans dostarlimab, on prend la population totale et on fait un focus sur les dMMR. Dans DUO-E, on regarde à la fois la question de l'immuno plus la question de l'inhibiteur de PARP. Dans le pembrolizumab, qu'on verra à un autre moment certainement, on a cette fois-ci deux corps distincts avec des pMMR d'un côté et des dMMR, donc on ne raisonne pas exactement de la même façon. Ce n'est donc pas très simple d'avoir des certitudes sur la population qui tire un bénéfice.

Il y a une réflexion par rapport aux sous-types et ce sont des données qui avaient été présentées à partir de l'essai RUBY. On voit bien que les dMMR tirent un bénéfice plus important, mais dans les autres, on a tout de même l'impression qu'il y a un bénéfice aussi, sans pouvoir exclure qu'il y ait peut-être un sous-groupe pour lequel l'immunothérapie ne soit pas indispensable. On n'a pas les éléments pour définir plus précisément des sous-groupes. Sachant qu'ils regardent un peu le statut PD-L1 dans certains essais, mais ce ne sont pas toujours les mêmes critères qui sont choisis.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.** - Merci, Sylvie.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.** - Je vais aller vite parce qu'Audrey a tout dit. Je voulais juste revenir sur cette longue histoire. Cela doit être la troisième ou quatrième fois que l'on voit ce dossier. Je voulais rappeler tout de même que cette séparation des populations, notamment dMMR, vient du laboratoire et pas de nous.

Le critère de jugement principal était multiple et c'est le laboratoire qui a commencé par espérer un bénéfice en PFS sur la sous-population dMMR, puis sur tout le monde. Après, les demandes d'accès précoce ont été saucissonnées. Cela nous a conduits aussi à nous interroger sur l'existence d'interactions par rapport à ce statut des malades.

Vous avez déjà tout revu, le fait qu'il y a des interactions quantitatives sur un critère qui a été stratifié. La randomisation a été stratifiée sur ce critère. Cela laisse penser qu'il n'y a pas de biais de confusion possible qui puisse expliquer des déséquilibres de malades entre les groupes traités et non traités.

Plusieurs choses m'ont gênée. D'abord, le fait que l'essai soit en deux parties et on ne nous montre que la première. Je n'ai pas bien compris pourquoi la deuxième partie n'est pas présentée. Il y a eu des amendements tardifs, notamment sur le contrôle du risque d'erreur alpha sur le critère de jugement principal. Ils ont changé la façon de le contrôler avec un partage, on l'a vu, du risque alpha qui était cette fois-ci en faveur de la famille PFS, puisque c'était un seuil de signification de 2 % unilatéral et de 0,5 % pour la survie, donc on était moins exigeant. Il n'y a aucun contrôle du risque d'erreur, il n'y a aucune hypothèse jamais posée sur les pMMR, jamais. À la fois, on ne sait pas très bien en termes de démarches hypothético-déductives, on est un peu dans le brouillard. Enfin, bien sûr, la taille de l'effet, là, on a des

arguments pour dire qu'elle est moindre, que ce soit en PFS ou en OS, il y a une interaction quantitative qui est significative, et on devra en tenir compte. Sinon, ça veut dire que l'on se demande pourquoi on garde ces tests.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Une question de Anne-Pierre.

**M<sup>me</sup> PICKAERT, membre de la CT.**- J'ai une question concernant la recherche du statut MMR. Dans les données que tu as présentées, Audrey, tu mettais que pour une certaine proportion des patientes, ce statut était inconnu. Ma question est : cette recherche est-elle systématique dans tous les centres en France ?

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Oui, maintenant, c'est systématique. Il y avait quelques patientes pour lesquels cela ne pouvait pas être fait pour des raisons techniques, mais ce n'était vraiment pas beaucoup.

**M<sup>me</sup> PICKAERT, membre de la CT.**- D'accord, c'était pour des raisons techniques, pas pour des raisons de pratique.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Ils ont été mis dans le groupe pMMR.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Ceux qui sont de statut inconnu étaient dans le groupe pMMR, tu confirmes ?

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Oui.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Jean-Christophe.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.**- Je voulais remercier nos experts qui montrent bien que d'une question passionnante qui est celle de l'individualisation de la thérapie sur la mesure des effets en fonction de biomarqueurs, on en est à des situations extrêmement difficiles puisque l'industriel propose des plans de développement extrêmement obscurs dans l'intentionnalité et l'analyse. J'en viens à ma question. Il y a des recommandations sur les analyses de sous-groupe qui sont produites par l'EMA qui notamment insistent très justement sur la reproductibilité de la mesure de variation d'effets en fonction du même biomarqueur, dans les mêmes conditions. J'ai vu qu'il y avait aussi d'autres variations d'effet qui individuellement sont en faveur d'une supériorité en cas de dMMR. Retenez-vous le fait que d'autres observations de ce type ont été faites pour asseoir la réalité d'une interaction ? Savez-vous si l'EMA applique ces mêmes recommandations lorsqu'elle revoit les protocoles industriels, les approuve et les analyse ?

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Je ne suis pas sûre d'avoir compris parfaitement la question.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.**- Il y a une interaction dans cet essai, vous êtes d'accord ?

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.**- Oui.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.-** En science, il y a un élément de preuve qui est très important, qui est retenu dans la recommandation de l'analyse en sous-groupe par l'EMA, c'est de se dire si cette constatation a été produite dans un autre essai ?

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.-** De retrouver le lien avec le statut dMMR ?

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.-** Exactement.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.-** Ça fait une connaissance forte et d'ailleurs, j'imagine que c'est pour cette raison qu'ils en avaient fait leur premier critère à regarder. Tous les essais d'immunothérapie dans les tumeurs dMMR, toute localisation, sont positifs et c'est vraiment un facteur fort de réponse, d'où ce qui me gêne un peu. C'est à dire que là, j'ai l'impression que si on fait comme le libellé de l'AMM, c'est-à-dire qu'on revoit la population globale, j'ai l'impression qu'on juge deux fois la même population. Parce que le poids des dMMR est extrêmement fort dans ce que l'on voit inaudible 3:04:05 de regarder l'autre morceau.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.-** Je ne crois pas qu'il n'ait pas *designé* d'emblée deux analyses avec une puissance suffisante pour conclure dans les deux sous-populations, ça paraît assez fou. Je ne comprends pas non plus que les régulateurs à l'Europe, quand ils voient passer les protocoles, ne se disent pas : « on n'arrivera pas à conclure, votre *design* n'a aucun sens scientifique. L'effet différentiel est attendu, permettez d'asseoir la preuve sur la puissance, la gestion du risque de type I sur la variable *survival*, dans les deux sous-populations », ce qu'on peut difficilement faire avec ce type de dossier au vu de l'état des pratiques industrielles et de l'absence de régulation.

**M<sup>me</sup> le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.-** C'est pour cette raison que par curiosité, j'avais mis les autres essais et ce n'est pas facile d'essayer d'interpréter les uns par rapport aux autres, parce que la question n'est jamais posée de la même façon.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.-** J'ai tout de même l'impression que visuellement, quand on regarde les mesures d'effets, elles sont toujours supérieures dans le sous-groupe dMMR.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Mathieu.

**M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.-** C'est un peu la même chose. C'est un modificateur d'effet qui était connu. Je voulais savoir, dans le *design* de l'étude, ont-ils pris en compte cette hétérogénéité entre dMMR et pMMR dans le calcul d'effectifs ? Comme l'a rappelé Sylvie, c'était un facteur de stratification, il y avait une analyse qui était prévue, il me semble, dans le plan de gestion du risque alpha uniquement sur les dMMR, mais que pour la PFS. Il y avait tout de même cette idée. Je voulais savoir si pour l'OS, c'est justifié à un moment ou pas du tout ? On est dans une situation un peu d'impasse où on aurait tout de même du mal à prendre une décision sur un sous-groupe, mais on a aussi du mal à prendre une décision si on est sûr qu'il y a une hétérogénéité de l'effet de traitement.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** C'est ce qui m'a gênée, je l'ai dit. Il n'y avait aucune hypothèse spécifique au sous-groupe pMMR, les calculs d'effectifs sont faits soit chez les

dMMR pour la PFS, pour l'OS, ils sont faits sur tout le monde. Il n'y a pas d'hypothèse sur l'effet.

**M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.-** Ils n'en parlent à aucun moment. Merci.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** OK. On s'est posé toutes ces questions lorsqu'on avait vu l'accès précoce. Je vous propose de voter. Une des questions qui se posent, c'est refait-on un vote dans la population ITT, au vu des discussions et du débat et du fait que l'on a évalué la population de dMMR il y a quelques mois, on pense que ce n'est pas forcément une option raisonnable ? Au bureau, on était plutôt favorable à maintenir l'avis sur la population dMMR, c'est-à-dire important, III, et de voter un SMR et une ASMR dans la population pMMR, dont les résultats sont exploratoires, qui ne permettent pas vraiment d'écouper sur cette population. Éventuellement, l'ensemble de l'effet sur la population ITT est porté par la sous-population minoritaire dMMR, on était plutôt favorable à important, V, qui est une solution un peu intermédiaire entre insuffisant et plus. Je vous laisse à votre sagacité. Il faut tout de même que l'on vote le maintien sur la population dMMR, ou on voit dans toute l'AMM ? Personne ne s'oppose au maintien dans la population dMMR ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Juste pour apporter une petite précision, le Docteur Bellesoeur tout à l'heure a mentionné notamment les CCP et l'association lenvatinib-pemprolizumab, qui est une association ayant une AMM en deuxième ligne dans le traitement du cancer de l'endomètre avancé. Juste pour vous indiquer qu'elle n'avait pas été retenue comme un comparateur cliniquement pertinent lors des précédentes évaluations, que ce soit de JEMPERLI dans la population dMMR ou du durvalumab en association non à l'olaparib dans la population dMMR et pMMR.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Merci.

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Avant de passer au vote pour synthétiser, on voulait juste vous rappeler que les données des immunothérapies indiquées chez les pMMR, évaluées par la CT, à la fois JEMPERLI et pour l'association IMFINZI-LYNPARZA, reposent sur des données exploratoires dans cette sous-population. Il est important de souligner qu'aucune comparaison directe entre ces deux stratégies d'immunothérapie n'a été réalisée étant donné leur développement concomitant.

Concernant JEMPERLI, comme ça a été indiqué, le test d'interaction a suggéré une influence du statut MMR en faveur des patientes dMMR, pour laquelle une ASMR III a été octroyée. S'agissant de l'association IMFINZI-LYNPA indiquée chez les pMMR, le test d'interaction ne met pas en évidence une hétérogénéité d'effets selon le statut MMR. Je vous rappelle que cette association a obtenu un SMR important, une ASMR IV, sans ISP, chez les pMMR. Merci

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** C'était une situation assez proche en dehors du test d'interaction.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.-** Mais c'est bien que la réplication de l'observation de l'interaction n'est pas assurée.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** C'est ce que je comprends. À la lumière de cette information, je vous laisse voter. Oui, c'est toujours difficile de comparer deux dossiers de façon naïve. Après, c'est vrai que c'est assez...

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.-** C'est dans les recommandations européennes, la répliquabilité de l'observation de l'interaction. Je repose la question au SEM, même si je sais qu'on a du retard. Vous avez des discussions à l'Europe pour dire que la gestion de la médecine personnalisée telle que fait l'industriel est un massacre ? La médecine 5P est dans toutes les diapositives, on ne peut jamais le faire à cause de ce type d'analyse.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Non, Jean-Christophe, on n'a pas eu de discussion.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.-** Je poserai la question au groupe méthodo.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.-** Entendu.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** On note le sujet. On passe au vote. Je vous laisse voter en votre âme et conscience sur la population pMMR à la lumière des dossiers antérieurement évalués et de l'ensemble des débats. Personne ne s'oppose au maintien dans la population dMMR, qui est important, III, je vous le rappelle.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.-** Vous étiez 18 votants. Concernant l'ISP c'est 18 voix contre ; le SMR 18 voix pour important ; et concernant l'ASMR, 11 voix pour le niveau V et 7 voix pour le niveau IV. Pas d'ISP, important, V.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Merci.