



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 juillet 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 - KEYTRUDA (pembrolizumab) (CT-21313)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On continue et on embraye sur KEYTRUDA, qui va nous être présentée par notre cheffe de projet, avec la contribution de l'association IMAGYN et comme expert Audrey et Sylvie.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, Monsieur Pilmis ne peut pas assister à l'examen étant donné ses liens avec le laboratoire.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité KEYTRUDA à base de pembrolizumab sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication qui vous est affichée à savoir en association au carboplatine et au paclitaxel, en phase d'induction suivie par un traitement d'entretien en monothérapie, en première ligne du traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé, nouvellement diagnostiqué ou récidivant, qui sont éligibles à un traitement systémique.

Le laboratoire s'est vu octroyer une AMM centralisée en octobre 2024. Dans ce périmètre d'indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie et la reconnaissance d'un ISP. Vous avez récemment évalué plusieurs options thérapeutiques dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade avancé. Je vais laisser le docteur Bellesoeur vous présenter plus précisément la stratégie thérapeutique et les options thérapeutiques disponibles à l'heure actuelle. Vous pouvez noter que cette demande d'inscription se fait indépendamment du statut mutationnel MMR.

L'étude support de la demande d'inscription est une étude qui était initialement académique, qui est l'étude NRG-GY018, et qui a visé à comparer l'apport de KEYTRUDA en plus de la chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel chez 810 patientes. Parmi elles, 588 patientes avaient un statut mutationnel pMMR et 222 avaient un statut mutationnel dMMR. Mais dans le cadre de cette étude, deux cohortes ont été identifiées et évaluées de manière indépendante, d'une part une cohorte pMMR et d'autre part une cohorte dMMR.

Les principales données disponibles issues de cette étude, sur lesquelles le docteur Bellesoeur reviendra plus précisément ensuite, ont permis d'établir la démonstration d'une supériorité statistiquement significative de l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie, à la fois dans la cohorte pMMR et dans la cohorte dMMR, sur le critère de survie sans progression. Il est à noter que la survie globale n'était pas un critère de jugement avec mesures de gestion du risque alpha et que toutes les analyses associées à ce critère sont de ce fait exploratoires.

Concernant la qualité de vie, elle était évaluée elle aussi de manière exploratoire au travers de deux questionnaires. Concernant la tolérance, le profil de tolérance de la spécialité KEYTRUDA est connu, car utilisé dans diverses indications, mais on peut noter une fréquence plus importante des effets indésirables graves et des effets indésirables de grade 3 dans les groupes de traitement traités par le médicament expérimental versus le placebo.

Dans le cadre de cette évaluation, nous avons sollicité l'expertise du docteur Bellesoeur et l'expertise du professeur Sylvie Chevret. Nous avons reçu une contribution écrite de l'association de patients IMAGYN qui va maintenant vous être présentée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Vas-y Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est l'association IMAGYN pour la spécialité KEYTRUDA. C'est une association agréée de 130 adhérents et 30 bénévoles. Le financement de l'association vous est présenté. L'association ne souhaite pas qu'il soit diffusé. La nature de la contribution, c'est une description de la maladie et du vécu des personnes.

Ils ont classifié en plusieurs stades, le stade 5 étant le moins grave et le stade 2 le plus grave. Sur les patients, au stade 5, ce sont des hospitalisations répétées avec des douleurs physiques et psychiques, la perte de poids et la vie affective qui est impactée. Au stade 4, c'est l'arrêt de la vie professionnelle avec l'invalidité, avec un impact financier non négligeable, pas de traitement efficace. Le stade 3, c'est l'arrêt de la vie sociale et une incapacité de se déplacer. Le stade 2, c'est une durée plus longue des séances, effets indésirables majeurs, problèmes urinaires et de transit.

Pour les aidants, la vie professionnelle et quotidienne est adaptée avec une diminution du temps de travail et la vie sociale également ; un impact psychologique difficile avec de la fatigue ; et un impact financier avec la diminution du temps de travail pour les aidants, et les aides à domicile à financer, l'hôpital, les taxis de train et les médicaments non remboursés.

Les éléments de qualité de vie avec les traitements. Sur les chimiothérapies, les avantages de la chimiothérapie, sauf pour un confort relatif au stade avancé de la maladie, ne procure aucun répit de quelques mois et rechute aussitôt avec quelques autres solutions. Les inconvénients, ce sont des effets secondaires nombreux, une prise de nombreux médicaments adjuvants pour gérer les effets indésirables, une perte de poids, une baisse de l'immunité avec un risque infectieux majeur, le nombre des bilans, la fatigue et la fatigue psychologique.

Avec KEYTRUDA, il y a une amélioration du pronostic, moins d'effets indésirables, une meilleure qualité de vie, puisque disparition des symptômes et pas de statut MMR, comme ça a déjà été dit. Les inconvénients sont connus pour les immunothérapies, mais beaucoup moins invalidantes que les chimiothérapies. Le rapport bénéfices-risques reste largement en faveur du pembrolizumab.

En synthèse, les cancers de l'endomètre représentent la deuxième forme de cancer féminin diagnostiqué en France, derrière ceux du sein, et le quatrième des cancers touchant les femmes. L'essor des immunothérapies représente un immense espoir pour ces patientes, quel que soit leur statut MMR. De plus, l'offre médicamenteuse doit être diversifiée afin de répondre à tous les profils de patientes.

Voilà pour cette contribution.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci Catherine. Audrey.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - Je vous redonne un petit aperçu du contexte. On a déjà discuté plusieurs dossiers de médicaments à peu près dans cette indication. On parle du cancer de l'endomètre. Cela a été dit dans la contribution de patients. C'est le quatrième cancer chez la femme. Le plus fréquent des cancers gynécologiques, c'est plutôt une pathologie en augmentation, notamment due à des facteurs de risque, c'est le surpoids, l'obésité qui est aussi une situation qui augmente. C'est 8 à 9 000 nouveaux cas par an. C'est un cancer de relativement bon pronostic, puisqu'à la prise en charge initiale, on estime que la survie à 5 ans est de 80 %. Pour le cancer localisé, c'est des cancers où il y a une perspective de guérison.

Néanmoins, par contre, pour les patientes qui rechutent au stade métastatique, on n'a plus que 20 % de survie à 5 ans. C'est une situation de pathologie incurable pour laquelle on a un nombre de traitements assez limité. Finalement, les traitements dans le cancer de l'endomètre qui sont à notre disposition, ce sont des chimiothérapies assez anciennes jusqu'à ce qu'on soit amené ces derniers mois à discuter notamment de l'immunothérapie.

Nous allons distinguer, comme on l'a fait pour les autres dossiers, les patientes dMMR et pMMR. C'est d'ailleurs comme ça qu'ils ont structuré leur essai. Le *design* est le même, mais ils ont traité séparément les deux populations. Pourquoi ? Parce que dans le cancer de l'endomètre, aujourd'hui, on fait des sous-groupes en fonction des anomalies moléculaires. C'est ce que je vous ai mis en haut avec la classification.

On distingue d'une part les patientes pMMR qui sont très rares et qui ont un excellent pronostic. Vous le voyez dans la courbe du bas. Ils ont la courbe plate tout en haut.

Ensuite, on distingue les patientes dMMR. Ça correspond à une anomalie d'un système de réparation de l'ADN. C'est l'anomalie qui est en cause dans les syndromes de Lynch, par exemple, mais ça se voit aussi comme anomalie au niveau des cellules tumorales. C'est à peu près 20-25 % des patientes. C'est la courbe verte en dessous. Ce sont plutôt celles qui ont le deuxième meilleur pronostic.

Ensuite, quand on parlera des pMMR, ce sont celles qui sont tout en bas dans la classification en haut, qui regroupent deux sous-groupes : les P53 et ceux qu'on appelle non spécifiques. Ce sont les courbes les plus en bas et c'est celles qui ont le pronostic le plus défavorable. Même si on les regroupe, il y a tout de même des différences entre les deux.

Je vous ai remis la stratégie thérapeutique, avec principalement l'actualisation des recommandations françaises de Saint-Paul-de-Vence, qui ont été publiées en mars 2025. Jusqu'à maintenant, le traitement de référence était la chimiothérapie par carboplatine TAXOL. Avec ces essais, la question est celle de l'immunothérapie en plus. Vous voyez qu'ils distinguent également les populations dMMR et pMMR, et que dans les populations dMMR, ils positionnent fortement le dostarlimab en disant que c'est une recommandation de grade A niveau I, et que le traitement doit être une association chimio plus immuno. Pour les pMMR, c'est moins net. C'est ce qu'on va voir après dans les données. Ils en font tout de même le traitement de première intention, association chimio plus immuno, en rappelant néanmoins qu'il n'y a pas de bénéfice en survie globale et que, faire une chimio seule fait partie des options aussi.

Je dis un mot puisque c'est l'autre question un peu en filigrane qui arrive dans ces recommandations. Ils précisent que concernant l'association PARP-immunothérapie, qui est un des comparateurs que l'on va évoquer, il n'y a pas d'argument pour pouvoir juger de ce que cela apporte d'ajouter encore un médicament supplémentaire, en l'occurrence le PARP, par rapport aux données des essais qui vont évaluer de l'immunothérapie seule.

Le besoin est partiellement couvert puisque cela reste une maladie dont on décède et pour laquelle on a relativement peu de traitement.

Le *design*, je ne reviens un pas dessus, c'est chimio-carboplatine-TAXOL, plus ou moins immunothérapie par pembrolizumab. Le critère de jugement principal, c'est la survie sans progression. L'analyse est faite séparément dMMR, pMMR. Les autres critères sont non hiérarchisés.

Je vous ai remis la synthèse des résultats des différents essais qui sont de développement à peu près concomitant. C'est-à-dire qu'avant ces essais, on a la chimiothérapie par carboplatine TAXOL, c'est pour ça que c'est toujours ça le bras comparateur. On a ces trois essais qu'on a tous déjà vus, qui se sont comparés au carboplatine-TAXOL et qui ne sont pas à chaque fois *designés* exactement de la même façon.

La population la plus facile, c'est la population dMMR. On sait, parce qu'il y a plein de publications dessus, que cette instabilité des microsatellites, c'est un facteur de réponse à l'immunothérapie, parce que ça entraîne une accumulation de mutations par défaut de réparation de l'ADN. Cette charge mutationnelle est un facteur de réponse à l'immunothérapie. C'est un meilleur facteur prédictif que PD-L1. Toutes les tumeurs qui ont cette instabilité des microsatellites, quel que soit leur site, il y a eu l'évaluation de l'immunothérapie, généralement, c'est toujours des résultats en termes d'efficacité très importants.

Là, ce qu'on évalue, c'est le pembrolizumab. C'est le résultat de la première analyse intermédiaire qui est positive. C'est donc devenu l'analyse principale. Le suivi était de 13 mois. Vous voyez qu'on a une survie sans progression qui est non atteinte, versus 8 mois. Ça fait un *hazard ratio* à 0,34. Les critères sont exploratoires pour l'ensemble de ces essais. La survie globale était non atteinte dans les deux bras, du coup le *HR* est non significatif. À noter qu'ils fournissent également les données d'une analyse actualisée qui a été demandée par l'EMA, qui n'était pas prévue au protocole, qui est donc à prendre avec des pincettes, avec un recul un peu plus important : 19 mois, où on a exactement les mêmes valeurs avec une survie globale qui se rapproche de la significativité sans l'être. Encore une fois, c'est totalement exploratoire, d'autant qu'il y a eu une levée d'aveugle après l'analyse intermédiaire. Cette analyse actualisée survient après levée d'aveugle.

Si on met en perspective par rapport aux autres essais, on est à peu près dans la limite de ce qu'on a le droit de faire sur ce plan de comparaison indirecte, mais on est à peu près sur les mêmes quantités d'effets. On retrouve des bras comparateurs qui ont des survies sans progression du même ordre, autour de sept à huit mois, des survies sans progression non atteintes, des *HR* qui sont autour de 0,30. Sur le plan clinique, il n'y a pas de différence. Pour moi, l'efficacité est majeure. Des *HR* à 0,3, il y en a tout de même rarement.

La seule différence est la façon dont ces essais ont été conçus. Dans l'essai du dostarlimab, on avait en plus des données de survie globale, puisque la survie globale qui faisait partie du critère de jugement principal était positive dans la population totale, avec un test d'interaction en faveur du statut dMMR. On lui avait donné un SMR important et une ASMR III sur ce critère de la preuve en survie globale.

Le durvalumab, qui était en monothérapie dans cette population, a eu un SMR important, une ASMR IV, puisqu'il n'apportait pas d'indication spécifique à la population dMMR et qu'on retrouvait dans les analyses en sous-groupe un bénéfice en survie sans progression et un bénéfice en survie globale. Pareil, on voit les mêmes ordres de grandeur de quantités d'effets.

Pour moi, il n'y a pas trop de discussion dans cette population. L'effet de l'immunothérapie est majeur pour ces tumeurs. C'est rare d'avoir cette quantité d'effets, il ne faut pas s'y habituer, comme on le verra dans la population suivante. Après, la question est plutôt en fonction du choix méthodologique. On a une démonstration qui n'est que sur la PFS. Aligne-t-on dans ce cas sur le durvalumab qui avait un peu les mêmes limites de critères exploratoires ?

La discussion et l'incertitude concernent plutôt les pMMR. Vous voyez que la quantité d'effets est beaucoup moins importante. On l'a dit, c'est un groupe plus grave. Le statut dMMR est un facteur d'efficacité de l'immunothérapie. L'efficacité de façon attendue est moins importante. On retombe sur un dossier plus classique d'oncologie. Pour le pembrolizumab, on a une survie sans progression qui est de 13 mois versus 8,7 mois. Ça fait un gain absolu de 4,4 mois. Le *HR* est à 0,57 et il est significatif. Même chose que ce qu'on a dit tout à l'heure. Les autres critères sont exploratoires. La survie globale est exactement identique.

J'ai un petit point personnellement sur l'analyse actualisée. Encore une fois, à prendre avec des pincettes parce qu'après la levée aveugle est non prévue au protocole. Mais là, la survie sans progression est à 11,4 versus 10,6 mois avec un *HR* un peu plus élevée et donc un peu plus proche de ce qu'on observe pour les autres traitements.

Si on essaie de se remettre en perspective par rapport à ce qu'on a dit pour les autres traitements. Pour le dostarlimab, dans cette situation, on avait attribué SMR important et ASMR V, puisqu'ils ne fournissaient pas de données spécifiquement dans cette population. Leur analyse, c'était d'abord la population dMMR, puis la population totale. Il fallait faire un peu de deduction et utiliser leurs analyses en sous-groupes, néanmoins prévues au protocole pour avoir les valeurs dans la population pMMR. Vous voyez que la survie sans progression était de 9,9 versus 7,9 mois avec un *HR* à 0,76. Les données des essais sont cohérentes les uns avec les autres et vraisemblablement pas de bénéfices en survie globale.

Dans DUO-E, il y a une petite subtilité, c'est que l'évaluation concerne l'association du durvalumab et de l'olaparib. On peut souligner ici que le durvalumab contrairement aux deux autres, c'est un anti-PD-L1, alors que les deux précédents sont des anti-PD1. Là, au lieu d'ajouter un médicament, on en ajoute deux. La structure de leur essai, c'était un essai à trois bras et ils faisaient les comparaisons de chacun des bras versus la chimiothérapie. Vous voyez qu'on avait une survie sans progression qui a, pour l'association durvalumab-olaparib, un *hazard ratio* qui est à 0,77, proche de ce qu'on a évoqué avant. Mais sur le plan clinique, 9,9 mois de survie sans progression versus 9,7 mois, ça ne paraît pas pertinent.

Par contre, on avait valorisé le bras de l'association durvalumab-olaparib avec un *HR* à 0,57 et une PFS de 15 mois. La limite étant tout de même que finalement, on est sur les mêmes ordres de grandeur de bénéfice et qu'on n'a aucune idée de ce qu'apporte l'ajout du médicament supplémentaire. Peut-on atteindre le même bénéfice avec une seule immunothérapie plutôt qu'en utilisant deux médicaments ? On n'a pas ces comparaisons et il y a tout de même une incertitude sur ce qu'apporte l'inhibiteur de PARP. Là, on avait dit : SMR important et ASMR IV sur la base des données de survie sans progression avec une OS qui était non significative.

En conclusion, ce n'est pas super de comparer les essais entre eux, ce sont des comparaisons indirectes, mais ça permet de se faire l'idée du paysage. La question est de savoir ce que chacun apporte dans la stratégie. Les essais sont-ils comparables ? Il faut souligner que ce ne sont pas strictement les mêmes populations dans l'essai du pembrolizumab. Ce n'est pas exclu que les patientes soient un peu moins graves. Ils ont exclu les histologies les plus sévères, les carcinosarcomes. Ils ne prennent pas les rechutes entre six et 12 mois qui sont inclus dans l'essai du dostarlimab. Peut-être que cela explique que la valeur de PFS dans le bras comparateur soit déjà un peu plus élevée que dans les autres essais.

L'autre différence, c'est qu'ils autorisaient la poursuite de la chimiothérapie jusqu'à dix cycles, alors que dans les autres essais, cela s'arrêtait après six cycles.

Comme on juge des différences de bénéfices qui sont tout de même assez faibles, sans doute que chacune de ces petites différences peut jouer.

Le point fort de cet essai est que c'est le seul essai qui apporte des données robustes dans la catégorie pMMR. Si on remet la diapositive avant dans la colonne critère de jugement principal pMMR, ce sont les seuls qui se sont mis en position d'avoir une donnée qui est bien le critère de jugement principal spécifiquement dans la population pMMR. Tous les autres ont déduit les infos de la population pMMR sur des sous-groupes finalement. C'était toujours un critère de stratification, c'étaient des analyses prévues, les données sont concordantes d'un essai à l'autre. Cela me paraît faisable de regarder tout de même ces sous-groupes.

Le point faible, c'est qu'on a un critère de jugement qui est que la PFS et qu'a priori, la façon dont les documents sont libellés me laisse penser qu'il n'y aura pas de données ultérieures et qu'on n'aura vraisemblablement pas les données d'OS qui n'étaient de toute façon qu'exploratoires. Il n'y a aucun doute sur le bénéfice pour les dMMR et c'est un bénéfice majeur. Pour les pMMR, on est dans une situation plus classique d'oncologie avec un bénéfice en PFS, mais vraisemblablement pas en survie globale. Dans les méta-analyses, c'est un peu de qu'il y a l'air de ressortir aussi.

Sur le parcours de soins, la différence de ces trois options, c'est : les durées de traitement, le pembrolizumab, c'est deux ans, le dostarlimab, c'est trois ans. Dans durvalumab-olaparib, on ajoute deux traitements et il n'y a pas de limite de temps.

Pour les dMMR, j'aurais proposé un SMR important et une ASMR IV en faisant ce qui a été fait dans les essais précédents et en considérant qu'on ne juge que sur de la PFS, même s'il n'y a aucun doute sur le bénéfice clinique et sur le bénéfice en survie globale. Pour les pMMR, j'ai proposé la même chose. Je suis juste un peu plus gênée par les différences d'évaluation d'un

traitement à l'autre, alors que la robustesse des données ne me paraît pas si différente entre les traitements.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à toi. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais essayer d'aller vite, puisque Audrey dit beaucoup de choses. La première question que j'avais pour Audrey, c'est que cet essai est présenté comme deux essais distincts. C'est un essai académique, ce qui explique aussi sûrement certaines de ces différences, notamment dans la gestion des critères secondaires. Je ne sais pas si t'as remarqué, mais il y a un amendement assez tardif qui a modifié la mesure du statut MMR, alors que c'est un critère de stratification du tirage au sort. La stratification pour l'analyse, ils ont conservé le statut MMR, d ou p, centralisé. Pourtant pour la randomisation, à partir d'un certain moment, ils ont choisi la mesure locale. Ma question, et je vais commencer par là, puisqu'après j'irai vite : a-t-on des éléments pour connaître la concordance ou la discordance entre les mesures locales et centralisées de ce statut MMR ? Cela peut-il avoir des implications en pratique clinique dans la prise en charge de ces malades ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Ils avaient prévu, je crois, dans leur critère de regarder la concordance de statut.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne l'ai pas vue.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Ça paraît assez concordant. Je vais voir si je retrouve la valeur exacte.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur les 4 031 pages, je n'ai pas trouvé.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est 3 % de discordance. Ce n'est pas très important.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi ils ont changé alors ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je ne sais plus dans quel sens ils l'ont fait, mais j'imagine pour des questions peut-être de praticité, de centraliser vers local. Centraliser, ça entraîne un décalage de temps. Il faut envoyer l'échantillon, que ce soit revu et pendant ce temps, tu ne traites pas les patients.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En pratique clinique, vous faites quoi ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- On le fait en interne. En plus, maintenant, c'est vraiment fait de façon systématique pour toute prise en charge d'un cancer de l'endomètre dès le stade localisé. C'est une information qui est disponible facilement et qu'on fait dans d'autres tumeurs.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Parfait, donc on va dire que cela n'aura pas eu d'impact sur la stratification de la randomisation.

La deuxième chose que je veux dire, c'est là encore, comme tout à l'heure, on a une analyse intermédiaire planifiée sur la PFS, dont la date a été modifiée par un amendement assez tardif. Cette fois-ci, au lieu de la retarder, on l'a avancée, de telle sorte qu'on l'a fait très peu de temps après, et qu'avec un suivi médian inférieur à un an, vous avez vu, on a des résultats statistiquement significatifs. Je n'émettrai aucune hypothèse sur cela.

Ensuite, je suis un peu gênée par le fait qu'effectivement, c'est dit partout que les deux populations sont deux essais quasiment indépendants, même s'il y a tout de même un partage du risque alpha qui est fait. Cela contredit un peu le fait que ce sont deux essais indépendants. Le fait qu'on n'ait pas de test d'interaction, pourtant, on a envie, comme tu l'as dit, de montrer que l'importance de l'effet n'est pas la même dans les deux sous-populations. Cela me gêne un peu avec la proposition de vote dans la mesure où on ne le retrouve pas dans la proposition.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est que la majorité des événements, surtout sur la population pMMR, c'est des progressions dans la PFS. J'ai remarqué qu'il y a quelques augmentations des décès sans progression dans la population dMMR. Je ne sais pas si tu voulais commenter, cela représente 22 % des événements versus 10 %.

En revanche, tu ne l'as pas dit tout à fait de la même façon, donc je vais rectifier, il n'y a pas de différence significative dans les deux sous-populations. Je vous ai remis les courbes avec l'intervalle de confiance qui contient un dans les deux. Sur des fractions d'informations qui sont effectivement faibles, puisque sur les dMMR, on a 30 % des événements qu'ils attendent et sur la population pMMR, on en a 50 %.

J'ai terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Tu es là aujourd'hui dans les temps, merci. Juste, je vous fais une petite parenthèse. On vient de me dire que l'opération informatique vient de commencer. Je vous mets en garde contre une coupure brutale qui nous obligerait tous à reconnecter. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. - Je vois qu'il y a un certain nombre de comparateurs qui sont des autres immunothérapies. Je voulais savoir s'il fallait considérer que le développement était concomitant ou consécutif.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - Oui, c'est concomitant. Tous les essais ont été menés à peu près en même temps les uns que les autres.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Y a-t-il d'autres questions ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Comment montrer qu'on a tout de même une démonstration d'un effet plus important chez les dMMR que les pMMR ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - La différence des valeurs de survie sans progression n'a rien à voir. Le HR non plus. Si on regarde les taux de patients qui n'ont pas progressé à 24 mois, c'est pareil. La différence est beaucoup plus importante dans le groupe dMMR. C'est cohérent avec l'ensemble de la littérature. Ce facteur, on l'a retrouvé dans tous les autres essais. C'est ce qui a finalement été le mieux décrit parce qu'il y en a qui avaient

regardé notamment le dostarlimab, spécifiquement la population dMMR. Je ne suis pas trop inconfortable là-dessus.

Ce qui était gênant jusqu'à maintenant, c'était que la population pMMR, on essayait toujours d'obtenir l'idée du bénéfice par soustraction. On prenait la population totale, le bénéfice très important des dMMR. On essayait d'enlever ça, de voir ce qui restait avec les analyses en sous-groupe. On n'avait pas une analyse robuste qui nous disait qu'il y a un bénéfice démontré.

Encore une fois, c'est logique que le bénéfice soit différent parce que ce défaut de réparation de l'ADN, c'est un facteur prédictif d'efficacité de l'immunothérapie. C'est ce qu'on voit dans le colon, dans toutes les autres tumeurs MSI. On l'avait vu dans les autres parce que c'était structuré différemment et qu'il y avait le test d'interaction.

Sur le panel d'informations qu'on a de tout ça, on le sait. Pour encore une fois, avec le test d'interaction, ce qui me rendait moins confortable, c'est de savoir quand on le fait, on dit que le bénéfice est tiré par le groupe dMMR, mais que conclut-on ? Il y a un effet différentiel, OK, mais que conclut-on pour l'autre groupe ? Ça ne nous dit pas non plus qu'il n'y a pas de bénéfice. Vraiment la population la plus difficile pour moi, c'est cette population pMMR.

M. Le Pr COCHAT, Président. - OK. Véronique.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT. - Merci beaucoup, Audrey. C'était vraiment très clair et très intéressant. Pour le vote, l'absence d'effets sur la survie, pas de différence significative et les décès sans progression qui sont plus importants dans un groupe dMMR. Peut-être que tu l'as dit, Audrey, mais post-progression, quelle est la thérapeutique proposée en fonction du statut dMMR ? Peut-on développer un peu ça ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - Aujourd'hui, tous les patients dMMR vont recevoir de l'immunothérapie en première ligne. La question qui va se poser, c'est maintenant qu'on a un traitement avec un tel bénéfice, peut-on supprimer la chimio ? On n'en est pas là, mais c'est la question qui se pose.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT. - Dans les suites, les dMMR ont bien reçu de l'immunothérapie après progression, j'imagine, quand ils étaient dans le bras chimiothérapie.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - Oui, tout à fait. Les dMMR, et d'ailleurs les pMMR aussi, la plupart du temps, ont reçu l'immunothérapie après.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT. - Il n'y avait pas de balance *over 3.19.21 audio AM*, mais une recommandation de donner de l'immunothérapie, c'est ça ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - C'est pour ça, dès que l'analyse a été faite, il y a eu la levée d'aveugles et tous ceux qui avaient le placebo ont évidemment arrêté de venir pour du placebo et ont reçu à ce moment-là de l'immunothérapie.

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour l'évaluation, deux points sont importants : regroupe-t-on les dMMR et les pMMR ? Et deuxième question, c'est effectivement ce sur quoi Véronique vient de mettre l'accent, c'est l'absence de différence en OS.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui, c'est-à-dire que cliniquement, le bénéfice n'est pas le même dans les deux populations, mais on le sait surtout grâce au reste des données, pas les leurs. C'est sûr qu'eux, sur un plan méthodologique, ils font la même qualité de démonstration dans les deux groupes, avec uniquement de la survie sans progression, pas de données d'OS.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. Alexandre.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Oui. Pour répondre à la question de Sylvie, c'est vrai que quand on a eu dostarlimab sur tout ce qui nous avait confortés pour différencier les évaluations et les votes, c'était sur (inaudible 3.20.33 audio AM) un peu sur notre fam parce qu'on est sur deux valeurs de SSP qu'on peut commenter.

Voilà la coupure.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tant qu'on n'est pas reconnecté, on va s'arrêter.

Problème informatique à la HAS

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je n'ai pas compris. On reste en ligne ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Non, on n'est pas impacté, mais visiblement ils sont déconnectés, effectivement.

Ce qui me pose problème, ce sont les évaluations un peu différentes dans la population pMMR, entre celui qui a 3 et celui qui a 4, alors que la qualité des données n'est pas tellement différente.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je trouve difficile de les différencier. Bien sûr, l'effet est plus profond, c'est ce que tu disais très bien, mais j'avoue que j'étais en faveur de les regrouper.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je ne différencierais pas.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est assez proche les uns des autres. Effectivement, j'essaierais de mettre tout le monde sur un plan un peu d'égalité.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Surtout parce qu'on n'a pas de bénéfices de survie globale à la fin pour personne, même s'il y a une tendance.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui, mais dans les pMMR, je l'avais mis en diapositive bonus, mais il y a une méta-analyse qui regarde. L'impression, c'est qu'il n'y aura sans doute pas de bénéfices en survie globale. C'est un traitement oncologique un peu classique qui va améliorer de quelques mois la survie sans progression.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Se pose la question de la iatrogénie. C'est-à-dire qu'on accumule les chimios, les immunos et, finalement, il n'y a pas de survie globale.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est pour cela que je suis un peu surprise de l'évaluation du durvalumab-olaparib avec une ASMR IV où l'on rajoute un médicament, donc une classe de tox, sur une qualité de démonstration qui n'est pas meilleure et le dostarlimab qu'on a mis en ASMR V.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Tout à fait. Je ne sais pas si on a le droit d'avoir une discussion parallèle. Je me pose juste la question. Éventuellement, cela peut perturber la CT.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Peut-être qu'il vaut mieux arrêter. Ceci dit, c'est intéressant parce que je pense un peu la même chose.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Quelqu'un a-t-il un contact direct ?

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Pour vous dire, d'un coup les écrans se sont baissés, tout s'est éteint. Il n'y a pas de réseau. Je suis sur mon téléphone, c'est pour cela que je suis en contact avec vous. Ça revient.

Reprise à la HAS

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça vient de se reconnecter chez nous. Très bien. Je ne sais plus où on a été. Oui, c'est ça, j'avais parlé des deux éléments qui étaient problématiques et Alexandre a rebondi aussi.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste pour vous préciser qu'on est dans ce dossier avec deux sous-groupes pour lesquels on n'a pas le test d'interaction pour distinguer un apport différencié. Il y a un apport différencié sur les *hazard ratios*, mais sur l'OS, on n'a pas. Dans les deux sous-groupes, si vous devez conclure, l'orientation habituelle, c'est plutôt du IV. L'AMM n'a pas distingué pMMR et dMMR, donc un vote global serait peut-être plus approprié.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord avec ce que tu conclus.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'ai juste une question d'ordre méthodologique. Vu qu'ils ont analysé les populations complètement séparément, c'était nécessaire ce test d'interaction ? Comme cela, un peu naïvement, je me dis que ce n'est pas ce que j'en attends.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, parce qu'ils le présentent vraiment comme deux essais distincts.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pas de besoin d'interaction. Je propose tout de même qu'on les vote globalement. On avait discuté de cet aspect aussi au bureau et on était plutôt partants de faire un vote global. Si cela te va, Audrey ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- D'ailleurs, j'ai proposé la même. Après avoir réfléchi séparément, je suis parvenue à la même conclusion.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et à l'unanimité, vous avez voté pour pas d'ASP, SMR important et ASMR IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, merci.

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

Index

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

balance over11

pôles.....5

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