



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 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.

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à l'audition de JEMPERLI. On fait rentrer le laboratoire GSK.

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

(Sabrina Aouabed, Pr Isabelle Ray-Coquard, Dr David Pérol, Dr Amel Zoubir rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames de GSK. Merci de nous rejoindre pour l'audition concernant JEMPERLI. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez la parole pour 15 minutes précises. Nous aurons un temps de discussion de 10 minutes précises.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous revoyons aujourd'hui en audition la spécialité JEMPERLI à base de dostarlimab à 500 milligrammes, 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 ou récidivant et candidates à un traitement systémique.

Le laboratoire revient en audition concernant l'ASMR V octroyée lors de la précédente évaluation à la population pMMR ou dont le statut au regard de cette déficience n'est pas connu. Dans le cadre de cette audition le laboratoire sollicite désormais une ASMR IV dans cette population en comparaison au bras chimiothérapie seule, c'est-à-dire carboplatine et paclitaxel. Pour mémoire, il revendiquait initialement une ASMR III dans l'ensemble de la population.

Très brièvement, un petit rappel des arguments qui avaient conduit à conclure à une ASMR V lors de la précédente évaluation. Tout d'abord, le bénéfice en survie sans progression et en survie globale avait bien été démontré, mais uniquement dans la population ITT. En revanche, pour les patientes pMMR, il y avait une absence d'analyse robuste en survie globale et en survie sans progression, rendant ces résultats exploratoires et limitant ainsi la portée des conclusions pour ce groupe de patientes. Une interaction quantitative significative, selon le statut pMMR, avait été mise en évidence sur les critères de survie globale et de survie sans progression, suggérant un effet moins important chez les pMMR. À cela s'ajoutait un surcroît de toxicité ainsi qu'une absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. C'est à vous.

M^{me} AOUABED.- Monsieur le Président, mesdames, messieurs, membres de la Commission, merci de nous recevoir pour cette audition dédiée à JEMPERLI. Je suis directrice de l'accès au marché chez GSK. Je suis aujourd'hui accompagnée du professeur Isabelle Ray-Coquard, Commission de Transparence

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

cancérologue au Centre Léon-Bérard, et je suis accompagnée du docteur Pérol, directeur du département de recherche clinique et de biostatistique du Centre Léon-Bérard, également du docteur Amel Zoubir, directrice médicale oncologie chez GSK.

Sur cette diapositive, je voudrais rappeler quelques éléments de contexte sur le développement clinique du dostarlimab. C'est un développement qui portait sur deux périmètres. D'une part, la population en intention de traiter, et d'autre part, la population de statut dMMR. Ce sont deux périmètres qui étaient pertinents au moment de l'étude selon les données scientifiques.

L'AMM dMMR a été accélérée étant donné le bénéfice que les patientes présentaient. Nous sommes aujourd'hui en AMM pleine. C'est ce qui fait l'objet de cette évaluation. Dans un premier temps, le projet d'avis sur l'évaluation en ITT a fait l'objet d'une distinction par la commission de la transparence en fonction du statut MMR. Nous ne revenons pas là-dessus. Nous respectons le choix de la Commission de la transparence d'évaluer en fonction des sous-populations.

L'objet de cette audition porte sur le niveau d'ASMR. Comme l'a rappelé la cheffe de projet, les patientes de statut pMMR ont eu une absence d'amélioration du service médical rendu qui a été projetée pour les patientes de statut pMMR et de statut inconnu, et cela nous semble peu justifié au vu des données.

Nous demandons à la commission de bien vouloir accorder à JEMPERLI une ASMR de niveau IV pour les patientes avec un statut pMMR ou inconnu. Dans la présentation qui suit, nous reviendrons sur les éléments qui soutiennent cette demande. En particulier, le docteur Pérol reviendra sur les éléments méthodologiques de l'étude et sur ce qu'on peut en tirer en conclusion en termes de bénéfices cliniques pour les patientes de statut pMMR ou inconnu. Également, le professeur Ray-Coquard nous présentera sa perspective de clinicienne. Je laisse tout de suite la parole au professeur Ray-Coquard.

M^{me} RAY-COQUARD - Merci beaucoup. Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs les membres de la Commission, je voulais dans un premier temps rappeler l'enjeu de la prise en charge des cancers de l'endomètre de stade avancé métastatique qui reste, contrairement au stade localisé, une population de très mauvais pronostic avec une espérance de survie avant les innovations récentes inférieure à 20 %. Comme vous le voyez sur cette représentation chronologique, il y a une absence d'innovation thérapeutique pendant plusieurs décennies. En effet, les seuls médicaments qui ont été approuvés dans la prise en charge du cancer de l'endomètre en situation métastatique sont le cisplatine en 1984 et la progestérone en 1982. Pendant 30 ans, ces patientes ont reçu des chimiothérapies diverses à base de platine et plus récemment à base de carboplatine et de paclitaxel. Vous voyez qu'il n'y a eu aucune innovation réalisée avec un abandon de cette pathologie pendant très longtemps.

Il a vraiment fallu l'arrivée de l'immunothérapie dans un premier temps en récurrence post-platine et maintenant, dès le début de la maladie avancée ou métastatique, pour voir arriver des premiers résultats d'efficacité en survie globale, ce qui n'avait pas été le cas jusqu'à présent.

M. PEROL.- Bonjour à tous. Je vous remercie de me donner la parole pour commenter certains aspects de la méthodologie de l'étude RUBY. Comme dans tout essai contrôlé et randomisé, les résultats exploitables de l'étude RUBY sont à relier au cahier des charges de cette étude, c'est-à-dire à ce qui était défini dans le protocole et dans le plan d'analyse statistique de l'étude. En l'occurrence, le cahier des charges de RUBY visait à démontrer un bénéfice sur un double critère de jugement, à savoir la survie sans progression et la survie globale. Pour la survie sans progression, d'abord sur la sous-population des dMMR, puis sur la population globale en intention de traiter, puis pour la survie globale sur la population en intention de traiter. Le tout avec un contrôle strict du risque de première espèce, du risque alpha, au niveau de ces deux critères de jugement principaux, survie sans progression et survie globale.

Les résultats d'analyse de sous-groupes exploratoires comme celles portant sur le statut dMMR/pMMR ont été menés sans calibration préalable de la puissance statistique pour ces sous-groupes, et sans stratégie de contrôle au niveau du risque alpha du risque de première espèce. Dans RUBY, les résultats globaux sont positifs, ce qui veut dire qu'avec un certain niveau de risque, ici 2,5 % en situation unilatérale, on accepte l'hypothèse que le traitement expérimental est efficace sur les deux co-critères de jugement principaux, avec une puissance statistique calibrée au préalable dans la population en intention de traiter et dans la sous-population dMMR pour la survie sans progression.

Mais pour ces analyses de sous-groupes exploratoires, elles doivent, quant à elles, être considérées avec prudence, à mon sens, et ne pas invalider les conclusions de l'étude menée selon le cahier des charges initiales. C'est-à-dire, encore une fois, c'est ce qui avait été défini dans le protocole d'une part et, d'autre part, dans le plan d'analyse statistique.

On est en présence d'une étude concluante en essai clinique randomisé positif qui démontre l'intérêt du traitement expérimental au niveau de la population globale avec des analyses en sous-groupes exploratoires. Dans cette situation, ces analyses en sous-groupes ne permettent pas de conclure à l'absence d'effets pour certains sous-types de patients, de par de l'inflation du risque bêta, c'est-à-dire le risque de ne pas conclure à tort à l'effet du traitement lié à la multiplicité, et d'autre part, de fait de la réduction effective qui entraîne dans ces sous-groupes une diminution de la précision des estimations et de la puissance statistique.

De fait, à mon sens, conclure à l'absence d'effets à partir d'une différence d'effets non statistiquement significative n'est pas licite. En particulier l'absence de significativité statistique en survie globale pour le sous-groupe de patients pMMR, comme vous le détaillera bientôt le Professeur Ray-Coquard, peut tout à fait être la résultante d'un manque de puissance dans ce sous-groupe. De fait, l'interaction quantitative dMMR-pMMR, mise en évidence en survie globale, à mon sens, n'est pas une démonstration de non-efficacité chez les patientes de ce sous-groupe pMMR.

Je vous remercie de votre attention.

M^{me} AOUABED.- Merci docteur Pérol.

M^{me} RAY-COQUARD.- Pour avancer sur les résultats, voici représentée sur cette diapositive l'amélioration, telle que David l'a rappelée, statistiquement significative en survie sans progression et en survie globale dans la population en intention traitée, qui comportait 76 % de patientes pMMR, c'est-à-dire non-dMMR, si l'on veut être strict sur l'explication. Vous voyez qu'avec une durée d'un peu plus de 24 mois, on a un *hazard ratio* à 0,64, une différence significative avec des courbes qui se séparent assez rapidement et qui ne se rejoignent pas, et une médiane qui passe de 7,9 mois à 11,8 mois, sous-tendu par une survie globale qui était un *co-primary endpoint* qui, lui aussi, est positif avec un *hazard ratio* à 0,69, une réduction du risque de décès de 31 %, et une médiane qui passe de 28 à 44 mois. Là encore, ce sont des courbes qui se séparent et qui ne se rejoignent pas, qui sont donc sous-tendues par un résultat qui se prolonge dans le temps.

Quand on regarde cette analyse exploratoire de la population non dMMR, avec un suivi là encore de plus de 24 mois, on continue à voir une différence significative dans le risque de récurrence dans cette population, avec là encore des courbes qui se séparent assez rapidement, et qui ne se rejoignent pas, et en reflet en miroir de ce que l'on a vu dans la population en intention de traiter.

Si on regarde la survie globale, c'est la même chose. On voit une différence avec un *follow-up* un peu plus long, au-delà de 36 mois en faveur de la combinaison, avec un *hazard ratio* qui est à 0,79 et des courbes qui vont se séparer, qui ne vont pas se rejoindre à nouveau, malgré le nombreux *cross-over*. Dans ce groupe de patientes, on est à plus de 50 % des patientes du groupe placebo qui ont eu accès à de l'immunothérapie au décours de leur récurrence. Effectivement, on continue à voir une amélioration en faveur des patientes sur la survie globale, avec des courbes qui sont complètement séparées et qui ressemblent à celles de l'ITT qu'on peut voir sur la partie droite de la diapositive.

C'est pour cela qu'on a intégré cette combinaison comme une recommandation dans nos référentiels nationaux de Saint-Paul-de-Vence, mis à jour au mois de janvier 2025, où on voit que la population non dMMR, c'est-à-dire pMMR, reçoit une combinaison de chimiothérapie associée au dostarlimab pour les patientes que l'on dit cliniquement agressives. C'est-à-dire c'est pour celles qui relèvent de chimiothérapie. En effet, pour un petit groupe de patientes peu évolutives, on peut discuter une hormonothérapie, mais dans ce cas, il n'y a pas d'indication de chimiothérapie.

C'est d'autant plus important que ces patientes pourraient avoir accès à l'immunothérapie, mais en combinaison avec lenvatinib, qui est une molécule beaucoup plus difficile à tolérer, notamment sur ces patientes âgées avec des comorbidités et pour lesquelles on a de nombreuses contre-indications.

Cette recommandation a été soutenue par l'utilisation en pratique quotidienne, puisque grâce à l'accès précoce que nous avons depuis octobre 2023, on voit que plus de 2 000 patientes ont reçu la chimiothérapie associée au dostarlimab. Dans ce groupe de patients, la plupart ont un statut pMMR, donc il n'y a pas eu d'enrichissement particulier de la population dMMR. On estime globalement que 50 % des patientes françaises ont pu bénéficier de cette triplette dans la prise en charge grâce à l'accès précoce.

De ce fait, les arguments du clinicien que je suis sont de dire que l'accès à l'immunothérapie est quelque chose d'important à partir du moment où on a montré un bénéfice en PFS et en survie globale dans l'ensemble de cette population, mais aussi dans le sous-groupe pMMR. Elle est d'autant plus efficace qu'elle est utilisée précocement. Dans les nouvelles publications, on a montré que malgré l'accès à l'immunothérapie dans le bras placebo, on continue à consolider les résultats de l'étude RUBY, et donc l'utilisation de l'immunothérapie le plus vite possible avec le carboplatine paclitaxel.

L'étude RUBY démontre que le dostarlimab apporte un bénéfice cliniquement pertinent et relevant dans la population globale, mais aussi dans cette population non dMMR. Pour nous, le dostarlimab en association avec le carbo-TAXOL est recommandé pour ces patientes, dans nos recommandations françaises et européennes, et dans les essais thérapeutiques en cours qui évaluent des nouvelles stratégies thérapeutiques.

Je vous remercie.

M^{me} AOUABED.- Merci beaucoup, professeur Ray-Coquard. Merci de nous avoir partagé votre avis sur le bénéfice clinique de JEMPERLI, y compris pour ces patientes de statut non dMMR, comme vous l'avez dit. Merci également au docteur Perol pour l'éclairage sur les données qui démontrent les faits spécifiquement pour ces patientes.

En conclusion, certes, c'est en ITT que le progrès en survie globale est statistiquement significatif, mais les patientes pMMR et de statut inconnu ont bien un bénéfice clinique qui est reconnu dans les recommandations de Saint-Paul-de-Vence, qui est reconnu dans les recommandations européennes, qui est observé par les cliniciens, comme l'attestent les inclusions actuellement dans l'accès précoce. Enfin, le profil de tolérance est celui qui est attendu pour une immunothérapie. Pour toutes ces raisons, nous demandons une ASMR de niveau IV pour les patients de statut pMMR ou inconnu.

Nous avons fini avec la présentation. Merci de votre attention et nous sommes disponibles pour les questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup et bravo pour le respect parfait du temps. On a dix minutes de discussion. Sylvie Chevret.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour et merci de cette présentation. Je voulais revenir sur votre interprétation de l'analyse de ce sous-groupe, dans la mesure où vous avez bien signifié au départ qu'il s'agit d'une analyse en sous-groupe, donc exploratoire, tout en nous disant ensuite qu'elle ne permet pas de conclure à l'absence d'effets.

Je voulais revenir sur deux choses, sur le fait que vous ne nous avez pas montré le résultat du test d'interaction qui a montré une hétérogénéité d'effets selon le sous-groupe. L'effet que l'on voit sur la population ITT est hétérogène dans les deux sous-populations, qu'il s'agisse des dMMR et des pMMR. Vous avez confronté les deux résultats ITT et pMMR, en oubliant de nous rappeler que les pMMR représentent 80 % de la population ITT. Ce qu'on voit

globalement était tout de même largement aussi impacté par la sous-population dMMR, pour laquelle l'effet est largement plus important, comme le spécifiait le test d'interaction.

Vous dites aussi que l'interaction n'est pas une démonstration de non-efficacité chez les patientes de pMMR, mais cela reste tout de même une démonstration d'une moindre efficacité de l'effet dans cette sous-population. Sous population qui, de plus, n'a pas été pré-spécifiée par l'essai, comme vous l'avez dit, puisque la stratégie de contrôle des risques d'erreur ne concernait que la population dMMR, puis la population globale.

Je voulais tout de même rappeler ce fait qu'il y a un choix du laboratoire et des responsables de l'essai de ne pas avoir voulu tester l'effet dans cette sous-population.

M. PEROL.- M'est-il possible de répondre à cette question ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bien sûr.

M. PEROL.- Merci beaucoup pour cette question. Je ne reviendrai pas sur la stratégie du laboratoire, qui n'est pas de mon fait. Simplement, vous avez tout à fait raison, il y a une interaction quantitative, non qualitative, d'après le test d'interaction entre le sous-groupe dMMR et le sous-groupe pMMR, qui témoigne d'une différence d'effet. C'est-à-dire que le bénéfice constaté dans la population en intention de traiter est plus important chez les dMMR que chez les pMMR. Néanmoins, il existe chez les pMMR, il suffit de regarder les *hazard ratio* en PFS et en survie globale. Ce différentiel d'efficacité correspond à la demande du laboratoire, qui simplement demande un niveau d'ASMR différent sur les dMMR, avec une ASMR établi à III, et cette fois-ci demande un niveau d'ASMR IV, logiquement, sur les pMMR.

Vous avez également rappelé, avec raison, qu'il s'agit d'analyses de sous-groupe exploratoire. À titre personnel, je me méfie toujours des analyses de sous-groupe exploratoire. Je m'en méfie que ce soit des sous-groupes positifs dans des essais négatifs et je m'en méfie également sur les sous-groupes négatifs, comme c'est le cas dans un essai positif.

L'objet de mon intervention était d'attirer votre attention sur le fait que l'absence de significativité statistique constatée quand on regarde l'intervalle de confiance du *hazard ratio* du sous-groupe pMMR en survie globale était très vraisemblablement lié à un défaut de puissance. Puisque là, on est à une deuxième analyse intermédiaire de survie globale avec une puissance qui ne doit pas dépasser les 60-70 % au niveau global. Vous imaginez bien que sur 72 et non 80 % de la population globale, c'est-à-dire ce que représentent les pMMR, la puissance sera vraiment cette fois-ci non conforme avec des standards d'un essai clinique randomisé.

Oui, il existe un différentiel d'effet entre pMMR et dMMR, des interactions quantitatives et non qualitatives et, secondement, toujours prendre avec beaucoup de précaution, à mon sens, l'absence de différences statistiquement significatives sur les résultats d'un sous-groupe, sans planification au préalable de l'effectif, qui traduit vraisemblablement un manque de puissance, à mon sens.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On peut aussi dire que la démonstration que vous mettez en avant sur la PFS dans ce sous-groupe est aussi le résultat d'une augmentation de l'erreur de type 1. Je peux dire la même chose sur l'inflation de l'erreur de type 1 sur la PFS dans ce sous-groupe.

M. PEROL.- Je ne vous comprends pas bien parce que le laboratoire a mené une analyse en intention de traiter. Si des analyses en sous-groupe exploratoire et des tests d'interaction ont été demandés, ce n'est pas la demande du laboratoire de mémoire. Je crois que c'est le HAS qui avait demandé ces tests d'interaction. Ils introduisent effectivement de la multiplicité. Simplement, je constate en effet positif au niveau des interactions sur l'ensemble des sous-groupes, une interaction quantitative et non qualitative et vraisemblablement un défaut de puissance sur l'analyse en survie globale. Le défaut de puissance, c'est embêtant quand on est en résultat négatif, quand on est en résultat positif, bon.

M^{me} AOUABED.- Pour compléter, on comprend de mieux en mieux le bénéfice que les patients de statut pMMR tirent des immunothérapies. Sachez que les premières inclusions datent de 2019 et que c'est en 2021 qu'il y avait des données sur ces patientes. C'est ce qui justifie qu'aujourd'hui, le niveau de preuve est moindre que pour les patientes dMMR. On n'avait pas forcément mis la puissance statistique pour les patientes pMMR, mais on établit de mieux en mieux que les patientes bénéficient bien. Le niveau d'ASMR différencié, comme l'a dit le docteur Pérol, devrait satisfaire au fait que le niveau de démonstration n'est pas le même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Clara Locher.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Pour reprendre les mots du docteur Pérol, c'est justement le cahier des charges qui pose problème. Dès le début de cette étude, les hypothèses sur les calculs des fonctions faisaient avancer qu'il y avait une interaction importante sur l'effet du traitement attendu dans ces deux populations, et pourtant, un choix a été fait de ne pas avoir la puissance nécessaire pour démontrer un effet sur ce qui était initialement prévu comme étant 80 % de la population. Le problème est justement là. L'interaction était déjà connue. On savait que l'effet serait bien moindre dans la population pMMR et pourtant, la recherche de puissance n'a pas été satisfaite. Comment fait-on maintenant pour essayer d'évaluer avec un niveau de preuve satisfaisant une analyse qui est exploratoire ?

Certes, le test d'interaction a été demandé par la Commission de la transparence, mais étant donné la différence d'efficacité, c'était important pour nous d'objectiver s'il y avait une interaction ou pas.

Là, c'est la conception même de l'étude qui pose problème, et qui nous met en difficulté derrière pour évaluer correctement dans ces deux groupes pour lesquels on savait dès le départ que la taille d'effet serait différente.

M. PEROL.- Je ne peux pas me prononcer, encore une fois, sur une planification d'une étude à un temps T, qui n'est pas de mon fait et j'en ignore les tenants et les aboutissants. Simplement, pour répondre à votre question, maintenant, ce que l'on peut examiner, ce sont

les résultats de l'étude selon le cahier des charges et ce sont les résultats des analyses de ce groupe exploratoire. J'insiste sur le thème exploratoire qui a été notifié ici.

Factuellement, le résultat de la démonstration démontre en bénéfice global au niveau de la population ITT en survie sans progression en survie globale, en bénéfice dans les autres sous-groupes en survie sans progression et en survie globale, avec effectivement une interaction qualitative qui témoigne objectivement et raisonnablement d'un différentiel d'effet, à mon sens, en ligne avec la demande du laboratoire. C'est-à-dire reconnaissez l'existence d'un effet sur ce sous-groupe important des pMMR, mais pas à la même hauteur d'appréciation que l'effet objectivé sur la population des dMMR.

M^{me} AOUABED.- Cela répond à votre question ? Êtes-vous convaincus qu'on ne peut pas conclure à l'absence d'effet, et que le bénéfice clinique de l'immunothérapie pour les patientes pMMR a été établi a posteriori après les inclusions et que cela justifie qu'on n'est pas mis autant de puissance que pour les patientes de dMMR ? C'est la raison pour laquelle, on ne demande plus d'ASMR III pour cette population.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- J'ai du mal à comprendre le « justifié a posteriori », parce que dès le départ, les hypothèses dans le protocole laissaient penser qu'il y avait une différence d'effet extrêmement importante entre les deux populations.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Isabelle.

M^{me} RAY-COQUARD.- Oui, je voudrais intervenir sur ce sujet. Je n'étais pas du tout engagée dans cet essai thérapeutique, donc je ne peux pas non plus expliquer ce qui s'est passé à ce moment-là, mais la communauté scientifique avait identifié, vous avez raison, que les dMMR étaient probablement les meilleurs candidats à l'immunothérapie. L'histoire nous l'a montré au-delà du cancer de l'endomètre.

Simplement la population pMMR est une population non-dMMR, c'est-à-dire qu'il n'a pas cette anomalie moléculaire. Dans ce groupe de patientes, vous avez une hétérogénéité que l'on ne connaît encore pas aujourd'hui, qui se traduit par des mutations du gène P53, qui se traduit par l'absence de mutations de ce gène, des récepteurs hormonaux positifs ou négatifs et d'autres altérations moléculaires à venir. Ce groupe hétérogène est très difficile à identifier, et je pense, pour des raisons de nombre de patientes, aurait enflé de manière très importante le nombre de patientes à inclure pour en faire des démonstrations sur des populations qu'on connaissait mal.

L'autre chose que je voudrais dire, qui n'est pas dans ce dossier, c'est que le groupe Gyneco a collecté la prise en charge des patientes en vraie vie. Je voudrais juste vous rappeler que ces patientes, lorsqu'elles reçoivent de la chimiothérapie standard, c'est-à-dire sans immunothérapie, en première récurrence, en situation métastatique ou localement avancée, c'est-à-dire la population qu'on examine aujourd'hui, dans 50 % des cas, elles ne peuvent pas accéder à une deuxième ligne de traitement parce qu'elles décèdent. L'accès à l'immunothérapie, le plus rapidement possible, dans une population de si mauvais pronostics,

est important pour ces patients. Je voulais juste insister sur cette publication académique du groupe Gyneco.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais si elle n'est pas dans ce dossier, Isabelle, je suis désolé, on ne peut pas en tenir compte dans nos éléments de discussion.

Je vous remercie. Le temps imparti est terminé. Merci pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

(Sabrina Aouabed, Pr Isabelle Ray-Coquard, Dr David Perol, Dr Amel Zoubir quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Peut-être que la cheffe de projet qui avait fait un tableau sur les évaluations précédentes peut le remettre. On va revoir cela. Audrey, c'est à elle de passer la parole.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'avais déjà un peu laissé transparaître mon avis la semaine dernière quand on a discuté des données sur le pembrolizumab. Il y a une vraie question si le traitement apporte quelque chose dans la population pMMR ? C'était difficile de juger pour les raisons que l'on a déjà abordées précédemment à partir de l'essai du dostarlimab, puisqu'on essayait de le déduire des autres informations sans avoir une preuve robuste.

Néanmoins, je suis d'accord, il nous dit que l'effet est plus fort dans la population dMMR, mais il ne nous dit pas qu'il n'y a pas d'effet dans la population pMMR, ce qui était la question initiale. Les données disponibles du pembrolizumab nous rassurent aussi sur ce point, puisqu'on voit que l'immunothérapie est un traitement qui apporte aussi un bénéfice moindre, mais un bénéfice en termes de survie sans progression sur la population pMMR. Personnellement, cela ne me paraît pas tout à fait juste que le dostarlimab ait une ASMR V, alors que les autres traitements évalués ont une ASMR IV. D'autant que, par exemple, dans l'évaluation du rova-olaparib, je ne trouve pas que la qualité de la démonstration soit meilleure. Et pour obtenir la même taille de bénéfice, on a besoin cette fois-ci d'avoir recours à deux médicaments. On était dans la même situation, où on regardait des analyses en sous-groupe, et où on s'est rebasé en regardant les tests d'interaction. Mais l'essai n'était pas non plus *designé* pour nous donner une information spécifique dans la population pMMR et on n'est pas parvenu à la même conclusion. C'est ça qui me pose un petit problème.

M^{me} le Dr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas la même taille d'effet, Audrey. Regarde les HR, il y a une différence de taille d'effet.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Et pembrolizumab, c'était différentiel, la sous-population pMMR ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Le pembrolizumab, pour le coup c'est une démonstration. Pour moi, en tant que clinicienne, il y avait une question. C'était « sûr » que ça allait marcher dans les dMMR. Mais dans les pMMR, quand on a commencé, on ne savait pas très bien si oui ou non l'immunothérapie apporterait un bénéfice. J'imagine que plus tard, on va peut-être identifier qu'il y a des sous-groupes. Elle a dit qu'on pourrait dire que ce sont les non-dMMR. En fait, dans ce qu'on appelle les pMMR, il y a encore d'autres sous-catégories.

C'est tout de même possible que certains en tirent un bénéfice et d'autres pas, mais on n'est pas à ce degré de compréhension aujourd'hui. Pour moi, il y a tout de même une première question qui était oui ou non, y a-t-il un bénéfice ? Maintenant qu'on a les données d'un autre anti-PD1 où ça a été franchement démontré, oui, on est rassuré là-dessus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord avec toi, Audrey. C'est un peu l'analyse qu'on faisait aussi au bureau, notamment au vu de cette diapositive. Parce que les HR, SS, OK, ils sont effectivement assez différents pour la SSP, mais pour l'OS, ils sont tout de même assez comparables. Si vous regardez les votes...

Plusieurs personnes parlent en même temps.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Dans la population du pembrolizumab, dans leur analyse actualisée, le HR est tout de même un peu moins bon et se rapproche des autres. Ils ont exclu certains facteurs de gravité qui sont plutôt inclus dans les autres études. Pour moi, au total, avec tout ça, il y a un bénéfice en survie sans progression. En survie globale, je ne sais pas trop. C'est vrai que j'ai un peu envie d'y croire quand je vois les courbes, mais je dois bien avouer qu'on ne sait pas.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils n'ont pas trop parlé du croisement des courbes de survie, d'ailleurs. C'est un point qui n'a pas du tout été abordé

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sur ce point du croisement, je suis d'accord, personne n'en parle. Mais si vous regardez...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont mis tout le paquet sur le fait que cette démonstration manquait de puissance, ce que je trouve un peu étonnant. Parce qu'on ne peut pas à la fois dire qu'on fait des analyses en sous-groupe qui sont exploratoires et nous dire qu'en même temps, on a manqué de puissance. La démonstration aussi sur la PFS, je l'ai redit et je ne sais pas si vous avez compris, mais c'est que la répétition des analyses augmente le risque de trouver tout une différence qui n'existe pas aussi. On peut dire la même chose sur la PFS.

Globalement, ce que disait aussi Clara, c'est la stratégie du laboratoire qui n'est pas claire. Dans les autres essais, notamment sur KEYTRUDA, on l'a vu dans le cancer de l'endomètre, ça a été bien pré-spécifié, les deux sous-populations. Là, on a l'impression qu'on utilise l'ensemble pour revenir sur un sous-groupe qui au départ n'a pas été planifié comme étant un sous-groupe d'intérêt, alors que cela constitue la majorité de la population.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Ce qui est important après pour les sous-groupes, c'est de vérifier. Ce qui joue là, c'est qu'après, on a plusieurs fois la preuve que vraisemblablement, on ne se trompe pas sur l'interprétation, vu que c'est conforté dans d'autres essais. C'est cela que changent les données de KEYTRUDA.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas une preuve pour moi.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Par contre, dans ce cas, ce qui me pose problème, c'est la différence d'évaluation avec DUO-E, parce que c'est exactement pareil. Ils proposent leur critère sur la population totale et sur les différences de traitement. Après, on a regardé dans les sous-groupes les pMMR et les dMMR et on a donné une ASMR IV.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je persiste à penser que la taille d'effet que l'on voit sur DUO-E n'est pas la même que celle de l'essai RUBY.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Pour moi, c'est assez incertain.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Elle est différente, mais cela suffit-il pour passer de IV à V ou de V à IV ? Après, c'est de l'interprétation personnelle, je dirais.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Ce qui m'intrigue, c'est que dans leur bras seul, immunothérapie, dans DUO-E, dans cette population, ils ne démontrent pas l'efficacité. Cela réalimente le débat : les anti-PD1 sont-ils meilleurs que les anti-PD-L1 ? Je n'ai pas la réponse. C'est une question. Rajouter un médicament et passer à une quadrithérapie récompense-t-il l'efficacité moins bonne ? On est aussi à faire des hypothèses et à raisonner sur de l'incertitude.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En même temps, l'audition n'a absolument pas parlé de cela, je trouve. Ils ont tout axé sur le fait qu'on n'a pas compris que l'étude manquait de puissance et que c'était juste pour cela qu'il fallait que l'on accepte l'effet sur le sous-groupe pMMR. C'est aussi cela qui me frappe. C'est l'audition. Les arguments apportés par l'audition, je les ai trouvés un peu légers. Là, ce que tu mets en avant, ce n'est pas du tout ce que nous a dit le laboratoire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis plus sensible aux arguments d'Audrey qu'effectivement de ce qu'ils nous ont dit à l'audition.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais on est là pour écouter ce qu'a dit le laboratoire ou ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Les deux. C'est bien de réfléchir, surtout que je vous rappelle que le vote était relativement peu consensuel puisqu'on avait 11 voix pour le V et 7 voix pour le IV. Cela fait partie des situations qui sont discutables en fonction de l'appréciation que chacun fait de la différence de quantité d'effets.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais à chaque fois on va avoir plein d'audition. À chaque fois on change d'avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai une question pour Audrey. Le statut pMMR ou dMMR peut-il varier dans le temps aussi ? Peut-il y avoir une mutation au niveau de la tumeur qui rend accessible ce médicament ? Si ce n'est pas vraiment quelque chose de stabilisé et

qu'on ne réinterroge pas au niveau de l'évolution de la maladie, il risque d'y avoir des pertes de chance sur des classifiés pMMR qui deviendraient dMMR ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Non, à ma connaissance, ce n'est pas tellement censé, pour ce biomarqueur, changer dans le temps. Ce qui peut changer, c'est le fait, et elle l'a dit d'ailleurs, c'est les pMMR et les non classés. Parfois, pour des difficultés techniques, on peut avoir un peu plus de mal à faire le statut, en tout cas au moment de cette étude. Ce sera moins le cas maintenant, parce que maintenant, on regarde dès la prise en charge initiale du cancer de l'endomètre. C'est un facteur pour classer le niveau de risque et le type de traitement qu'on va proposer, même à l'étape du cancer localisé. Alors qu'à l'époque, il n'y avait pas ce statut.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je reconnais tout de même que par rapport aux autres, effectivement, le statut est comparé de la même façon. Évidemment, si ce n'est pas significatif au niveau de l'effet, on est ennuyé, mais apparemment, c'est la puissance de l'étude qui n'est pas bonne et au niveau clinicien, ça a l'air de fonctionner. Maintenant, c'est scientifique, OK.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Un peu dans le même registre, j'ai une toute petite question. Audrey, qu'en penses-tu ? J'ai été assez sensible à la nuance qu'elle a apportée sur pMMR et non-dMMR. Il me semble que le non-dMMR est plus pertinent. Qu'en penses-tu ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui, parce que dans les non-dMMR, il y a encore au moins deux sous-groupes moléculaires distincts. C'est d'ailleurs ce qu'ils mettaient un peu en avant dans leurs diapositives. Ils disaient que la majorité des gens qui ont été traités dans le cadre de l'accès précoce, c'est ceux qu'on appelle la population P53 qui est un facteur d'agressivité. On sait que c'est celle qui a le moins bon pronostic. Peut-être, mais ce sont des choses très exploratoires, ils avaient montré à un moment dans une analyse translationnelle, à partir de RUBY, que ça pouvait être cette population qui tire un bénéfice. Mais on n'a pas encore des données assez robustes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est une nuance qu'on n'avait pas introduite avec les deux autres produits, KEYTRUD et IMFINZI.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est vrai que dans les non-MMR, on rassemble plusieurs populations.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais c'est pertinent.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est un peu comme ça qu'ils ont tourné le référentiel.

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

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Si je résume, Audrey, au début de l'essai en 2019, il n'y avait pas de certitude quant au bénéfice de l'immunothérapie dans les pMMR. Et pourtant, la stratégie d'analyse vise à regarder uniquement en ITT et pas dans cette sous-population qui représente 80 %. En sachant que l'ITT entraîne un effet qui est susceptible d'être

majoritairement *drivé* par la population dMMR, dont on sait qu'elle va en tirer un bénéfice. ET ça, ça ne pose pas de problème.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Si tu mets les courbes de la survie sans progression que tu mets au milieu la population ITT et de chaque côté les pMMR et les dMMR, tu vois bien que la population ITT, c'est une forme de moyenne de l'ensemble. C'est pour cela que la question cruciale, c'est de savoir si chez les pMMR, on pense qu'il se passe quelque chose ou pas. Je ne sais pas pourquoi ils ont poursuivi les choses comme ça. Je suis d'accord.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Dans la stratégie d'analyse, les pMMR, il y avait une incertitude forte quant au bénéfice, mais on ne se donne aucun moyen pour aller vérifier cette absence potentielle d'efficacité. C'est ça, leur stratégie ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi. Je ne sais pas pourquoi. Surtout, si je dis autrement, je ne vois pas très bien pourquoi il y a la sensation qu'on nous présente deux fois les mêmes analyses. On a un effet très fort sur les dMMR, on les remet dans le groupe total et on nous remonte qu'il y a un effet un peu moins fort. Je ne suis pas très à l'aise avec ça. Je ne suis pas méthodologiste. C'est pour cette raison que ce qui m'intéresse vraiment, et ma question c'est : chez les pMMR, se passe-t-il quelque chose ? Parce que c'est 80 % de la population. Les expose-t-on à un traitement supplémentaire pour rien ? Ou effectivement, en tirent-ils un bénéfice ?

Au total maintenant, avec l'ensemble des démonstrations qui ont été faites, oui, je pense que les pMMR ont un bénéfice aussi à l'immunothérapie. Il faut redire que le dostarlimab était sans doute le premier. Je ne sais pas à quel moment chacun a retravaillé ses analyses pour savoir ce qu'ils allaient regarder chez les pMMR, mais ils ont ouvert la voie. Peut-être que les autres se sont adaptés après.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Pour moi, pembrolizumab et dostarlimab ont commencé leur essai pile en même temps, en août 2022.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je ne sais plus en quelle année.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je viens de vérifier. Leurs premières inclusions sont pile en même temps.

M. le Dr COCHAT, Président.- Merci. Albert.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je retiens que la première chose, c'est qu'il n'y a pas de perte de chance si on laisse l'évaluation telle qu'elle est, puisque des alternatives montrent un effet tout de même plus satisfaisant, du moins pour la commission de la transparence, que ne l'est celle de JEMPERLI.

Deuxièmement, le manque de puissance, c'est de la responsabilité du laboratoire. S'ils veulent nous montrer que dans le pMMR des certitudes, c'est à eux de le prouver et ce n'est pas à nous d'en faire l'hypothèse. Là, j'ai du mal à le retenir.

Troisièmement, on est là pour évaluer sur des données scientifiques. Or on voit bien qu'il y a une différence, parce qu'on voit bien que le test d'interaction était significatif. Il faut bien à un moment donné montrer une petite différence avec les autres produits. On ne peut pas les mettre d'égal et à égal sous prétexte que l'explication de l'expert méthodologiste du laboratoire essaie de nous convaincre. Ce n'est parce que le test d'interaction était significatif qu'obligatoirement, il n'y a pas d'effet. Pour moi, ce n'est pas satisfaisant et j'en tiens compte, même si j'ai entendu les commentaires d'Audrey. Mais je le répète, il n'y a pas de perte de chance pour les patientes. Il y a des comparateurs qui sont pertinents, qui sont efficaces et qui ont un niveau de preuve qui est supérieur.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je ne pense pas que le niveau de preuve soit supérieur, parce que si tu regardes, chaque étude a ses défauts. Dans le pembrolizumab, ils ont choisi de ne regarder que la PFS et on n'aura vraisemblablement pas de données d'OS, donc on ne répond toujours pas à la question s'il y a un bénéfice en survie globale chez les pMMR. Et dans DUO-E, on extrapole du sous-groupe en se basant sur un test d'interaction où on a dit cette fois-ci, quand on ajoute l'inhibiteur de PARP, il n'y a pas de différence, l'effet n'est pas lié au statut dMMR, mais pour autant, on ne voit pas d'effet dans la population dMMR et on en voit un dans la population pMMR, si bien que ce n'est pas très clair ce qu'il faut en tirer comme conclusion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je reviens sur ce qu'a dit Audrey tout à l'heure. La question que je me pose, par rapport à ça, c'est combien de personnes dans le groupe pMMR, on va exposer à un traitement qui n'est pas justifié, avec des effets indésirables que l'on connaît, qui ne sont pas anodins ? C'est la première question.

La deuxième question, on a mis un SMR important et une ASMR V, ça veut dire que le médicament peut être parfaitement utilisé. La réflexion méthodologique que j'ai entendue fait que, personnellement, j'aurais plutôt tendance à ne pas modifier notre évaluation.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. La cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais juste revenir sur quelques éléments qui ont été à la fois abordés par le laboratoire et par les différents membres de la commission lors de nos échanges. Effectivement, les recommandations actuelles qui ont été mises à jour récemment pour inclure la disponibilité du dostarlimab recommandent l'utilisation du dostarlimab chez les patientes dMMR et les patientes pMMR. Il y a une distinction néanmoins chez les patientes pMMR, puisque dans cette population, la chimiothérapie reste tout de même une option, la chimiothérapie seule, et l'ajout du dostarlimab peut être discuté pour une partie de ces patientes.

Concernant les différents essais qui ont été réalisés avec des immunothérapies et que vous avez récemment évalués, comme cela a été souligné par le Docteur Bellesoeur, chaque essai avait des particularités et c'est vrai que, hormis l'essai du pembrolizumab, qui était un essai académique initialement, aucun n'avait pour objectif initial de mettre en évidence une

démonstration spécifiquement dans la population pMMR. Pour le dostarlimab et dans l'étude RUBY, on avait uniquement des données dans la population dMMR sur le critère de PFS et dans la population ITT sur le critère de PFS et de survie globale. Pour l'essai DUO-E qui inclut un inhibiteur de PARP en plus de l'immunothérapie, on avait cette fois uniquement des analyses prévues au protocole dans la population ITT.

Comme l'a rappelé Audrey, c'est parce que le test d'interaction n'avait pas mis en évidence d'hétérogénéité d'effets entre les deux sous-populations que la Commission s'était permis de ne s'en tenir que finalement à l'effet mis en évidence dans la population globale dans la population ITT. C'est ce qui avait grandement motivé le vote et l'octroi d'une ASMR de niveau IV, bien qu'elle avait été très discutée à l'époque.

Je voulais aussi vous rappeler que le dostarlimab est disponible dans le cadre d'un accès précoce, à la fois dans la population dMMR et la population pMMR. Cet accès précoce a été renouvelé spécifiquement dans la population pMMR et sera réévalué prochainement puisqu'il court jusqu'à octobre 2025. De ce fait, les autres immunothérapies n'ont pas pu bénéficier du dispositif de l'accès précoce, étant donné que l'on a considéré JEMPERLI comme un traitement approprié dans la population pMMR.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Je propose qu'on s'en tienne là, qu'on passe au vote. Je propose plutôt que de faire maintien par maintien, on va redire simplement l'ASMR. Je vous rappelle que l'on avait voté pour un V, que la demande du laboratoire ne porte que sur la modification de l'ASMR dans la sous-population pMMR. J'ai toutefois une question : maintient-on cette entité de pMMR ou la remplace-t-on par non-dMMR ? Je serais plutôt d'avis de la remplacer par non-dMMR. Je ne sais pas ce que l'on pense, les cheffes de projet et Charlotte.

Une cheffe de projet pour la HAS. - Je laisse aussi le chef de projet peut-être intervenir, mais je ne suis pas à l'aise avec l'idée de redéfinir la population pMMR comme non-dMMR, puisque dans l'étude, elle avait été spécifiquement mentionnée comme pMMR. C'est aussi le cas dans le cadre de l'accès précoce qui a été octroyé. Pour les différentes évaluations qu'on a faites récemment, on a bien pris soin, que ce soit dans les avis ou lors des précédentes évaluations, de rappeler les définitions et ce à quoi correspondaient d'une part les patientes dMMR et les patientes pMMR d'autre part. On a bien conscience que cela ne correspond pas à un groupe homogène et que c'est un groupe qui comprend différentes patientes avec différentes mutations potentiellement. Ce sera peut-être difficile de modifier cette dénomination à ce stade.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, je l'entends bien. Le chef de projet est d'accord ?

Un chef de projet pour la HAS. - La difficulté, c'est que si on modifie dans ce document, il faut retoucher tous les autres documents qui sont d'actualité, notamment pour l'AP qui court.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Oui, je suis d'accord. On maintient à cette indication des pMMR pour laquelle je vous demande de voter IV ou V. On peut y aller, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Concernant l'ASMR, vous étiez 10 voix pour le niveau V et 9 voix pour le niveau IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça reste en V avec un équilibre de voix comparable, même encore plus rapproché.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais juste revenir, étant donné le vote et l'ASMR V octroyée dans la population pMMR. Comme je vous le disais, on va évaluer prochainement le renouvellement de l'AP dans cette sous-population. Étant donné cette ASMR V, ce ne sera pas une reconduction tacite de l'accès précoce. Voulez-vous de ce fait qu'on le réévalue prochainement ou voulez-vous l'évaluer à la lumière des discussions d'aujourd'hui ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne suis pas sûr qu'on apporte d'autres éléments qui modifient beaucoup le raisonnement qu'on pourra avoir. Je serais d'avis de se baser sur la discussion d'aujourd'hui. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Aura-t-on éventuellement des nouvelles données, en particulier les données des patientes dans le PUT ? Cela pourrait peut-être avoir un élément, et nous amener un peu à discuter. Mais on doit le revoir statutairement, de toute façon.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, on le revient à l'échéance de l'accès précoce.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc on le revient statutairement avec les données.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ok. Ça marche.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Ce, ça n'enlève pas l'accès précoce, c'est ça ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Non, ça n'enlève pas l'accès précoce. Il est toujours en cours.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Très bien.

Index

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

rova, 11

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