



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 27 mai 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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.

1. KEYTRUDA – Extension d’indication

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous allez évaluer le dossier KEYTRUDA. Je crois qu’il n’y a pas de lien.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Non.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout le monde peut participer aux débats et au vote officiel. Nos experts ont également travaillé sur le sujet, c’est-à-dire Patrick Dufour, François Gueyffier, et nous avons une experte externe, Juliette Thariat.

M. LE PRÉSIDENT.- François Gueyffier a un problème de son.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il va m’appeler et je le mettrai en haut-parleur.

Est-ce que l’experte est avec nous ?

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Elle a accepté l’invitation, mais ne s’est pas connectée.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Je lui ai envoyé plusieurs messages.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons commencer en attendant l’experte. Le sujet est complexe.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez le dossier KEYTRUDA qui a obtenu en novembre 2019 une AMM dans l’indication suivante.

(L’experte rejoint la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Je suis Christian Thuillez. Notre chef de projet présente le dossier et nous vous cédon la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- KEYTRUDA a eu une AMM dans l’indication suivante : KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-FU dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d’un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PDL1 avec un CPS supérieur ou égal 1

Je fais une parenthèse, le CPS signifie « score combiné positif ». Il définit un seuil d’expression du marqueur PDL1 prenant en compte le nombre de cellules tumorales exprimant PDL1 comme le PTS, mais aussi le nombre de cellules immunitaires exprimant le PDL1.

Suite à cette extension d’indication, le laboratoire sollicite l’inscription de KEYTRUDA aux collectivités, dans la double indication suivante, en partie restreinte par rapport à l’AMM : le

traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable en monothérapie en cas de tumeur exprimant PDL1 avec un CPS supérieur ou égal à 20 (donc une indication plus restreinte que l'AMM puisque c'est un CPS supérieur ou égal 1) et en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-FU en cas de tumeur exprimant PDL1 avec un CPS supérieur ou égal à 1 (là, on est dans le cadre de l'AMM).

Le laboratoire sollicite un SMR important dans les deux sous-indications concernées par la demande de remboursement. Il revendique une ASMR de niveau II en monothérapie par rapport au protocole EXTREME et une ASMR de niveau III en association à la chimiothérapie par rapport au protocole EXTREME. Il revendique un ISP.

Le comparateur revendiqué est le protocole EXTREME, association de cétuximab, ERBITUX, avec une chimiothérapie à base de sels de platine, cisplatine ou carboplatine et de 5FU. Selon les experts, le protocole EXTREME est un comparateur acceptable dans l'indication revendiquée.

La demande s'appuie principalement sur l'étude KEYNOTE 048, étude de phase III de supériorité et de non-infériorité, randomisée multicentrique conduite en ouvert à trois groupes parallèles, comparant pembrolizumab en monothérapie ou en association à une chimiothérapie (carboplatine ou cisplatine + 5-FU) par rapport au protocole EXTREME (cétuximab + carboplatine ou cisplatine + 5-FU) dans les patients adultes en première ligne de traitement atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable.

L'étude n'a inclus que des patients atteints d'un cancer épidermoïde du cou et de la tête et a exclu les patients atteints d'un cancer nasopharyngé.

Les critères principaux étaient la survie sans progression et la survie globale dans une population de patients avec un score CPS supérieur ou égal à 20, dans une population avec un score CPS supérieur ou égal à 1 et dans la population générale. Ces critères étaient testés selon une séquence hiérarchique. Au total, 14 hypothèses étaient testées : une hypothèse sur la survie sans progression et huit hypothèses sur la survie globale. La non-infériorité a été testée pour deux hypothèses uniquement sur la survie globale et dans la population générale.

Initialement, l'intérêt particulier de ces sous-populations, CPS supérieur ou égal à 20 et CPS supérieur ou égal à 1, n'était pas préspecifié à la rédaction du protocole. C'est par amendement avant la réalisation de la première analyse intermédiaire que ces seuils de PDL1 ont été introduits.

Pour le traitement par KEYTRUDA en monothérapie, l'indication revendiquée est plus restreinte que celle de l'AMM, puisque le laboratoire revendique une indication chez les patients qui expriment un PDL1 avec un score CPS supérieur ou égal à 20.

Concernant les résultats, en termes de survie sans progression, aucun bénéfice n'a été démontré dans cette population de patient avec un score CPS supérieur ou égal à 20. Du fait de l'arrêt de la séquence hiérarchique, aucune conclusion n'a pu être établie sur les autres populations avec un CPS supérieur ou égal à 1 ou une population totale.

En termes de survie globale, dans la population CPS supérieure ou égale à 20, la médiane de survie a été de 14,9 mois dans le groupe avec pembrolizumab en monothérapie ou de 10,7 mois dans le groupe contrôle, soit un gain absolu de 4,2 mois et un hazard ratio de 0,61.

La supériorité a été démontrée dans la population avec un CPS supérieur ou égal à 1. La médiane de survie globale a été de 12,3 mois dans le groupe pembrolizumab en monothérapie et de 10,3 mois dans le groupe contrôle avec un gain absolu de deux mois et un hazard ratio de 0,78.

Dans la population générale, en ITT, la supériorité sur la survie globale n'a pas été démontrée. Seule la non-infériorité a été démontrée par rapport au groupe contrôle. Le hazard ratio a été de 0,85 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de 1,03, inférieur au seuil de non-infériorité de 1,2 prévu au protocole, sans confirmation par une analyse de la population per protocole et avec un seuil de non-infériorité de 1,2 non justifié.

Concernant le traitement de KEYTRUDA en association à une chimiothérapie, l'indication revendiquée est celle de l'AMM. Nous sommes chez les patients avec un marqueur PDL1 CPS supérieur ou égal à un 1. En termes de survie sans progression, de la même façon, il n'y a pas de bénéfice démontré dans la population CPS supérieur ou égal à 20. Du fait de l'arrêt de la séquence hiérarchique, aucune conclusion n'a pu être établie dans la population CPS supérieur ou égal à 1 ou dans la population générale.

En termes de survie globale dans la population CPS supérieur ou égal à 20, la médiane de survie globale a été de 14,7 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 11 mois dans le groupe contrôle, soit un gain de 3,7 mois et un hazard ratio de 0,60.

Dans la population CPS supérieur ou égal à 1, population demandée en remboursement et population AMM, nous avons également une supériorité démontrée pour la survie globale avec une médiane de la survie globale de 13,6 mois dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie et de 10,4 mois dans le groupe contrôle, soit un gain de 3,2 mois et un hazard ratio de 0,65. Dans la population générale, la non-infériorité ayant été démontrée en analyse principale en ITT, la supériorité a pu être testée et rapporte un gain absolu de 2,7 mois.

En termes de qualité de vie, en monothérapie ou association à la chimiothérapie, compte tenu du caractère ouvert de l'étude KEYNOTE 048 et du caractère exploratoire de ce critère, critère secondaire non hiérarchisé, les données disponibles ne permettent pas de tirer une conclusion fiable sur la qualité de vie.

Concernant la tolérance, l'étude KEYNOTE 048 rapporte un meilleur profil de tolérance de KEYTRUDA avec un pourcentage d'effets indésirables graves comparables, 41 % versus 49 % dans le groupe contrôle, et des effets indésirables de grade supérieur à III rapportés dans une proportion moindre dans le groupe pembrolizumab en monothérapie, 54,7 % versus 83 % dans le groupe contrôle ainsi que, pour les effets indésirables conduisant à un arrêt de traitement, une incidence moindre avec le groupe pembrolizumab en monothérapie 12 % versus 27,5 %.

Pour la tolérance de KEYTRUDA en association avec la chimiothérapie, les événements indésirables retrouvés sont ceux connus de l'immunothérapie associée à la chimiothérapie. Il est rapporté une incidence d'événements indésirables graves plus élevée dans le groupe pembrolizumab en association à la chimiothérapie par rapport au bras contrôle, 59,10 % versus 49 %, ainsi que pour les événements indésirables conduisant à un arrêt de traitement 32,6 % versus 27,5 %. Les événements indésirables de grade supérieur ou égal à III sont d'une incidence comparable, 85 % versus 83,3 %. Le nombre de décès était de 11 dans le groupe pembrolizumab + chimiothérapie par rapport au groupe contrôle, 8 décès.

Je souligne que l'étude KEYNOTE 048 n'a pas été construite pour comparer KEYTRUDA en monothérapie versus KEYTRUDA en association à une chimiothérapie. Elle ne permet donc pas de hiérarchiser ces deux schémas de traitement de KEYTRUDA dans leur indication commune au regard de leurs effets indésirables.

Deux experts externes ont été sollicités. Le Docteur Abdeddaim, oncologue, qui a rendu un rapport écrit, et le Professeur Juliette Thariat, qui a bien voulu accepter de venir parler en commission.

Nous avons également deux membres référents sur le dossier, le Professeur Dufour et le Docteur Gueyffier pour la méthodologie.

Aucune contribution de représentant d'usagers ou association de patients n'a été reçue.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup [REDACTED] C'est très clair.

Nous cédon la parole au Docteur Juliette Thariat qui nous a rejoints.

M^{me} le D^r THARIAT. - Oui, les problèmes techniques sont réglés.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci de nous avoir rejoints. Après l'exposé du chef de projet, on vous cède la parole.

M^{me} le D^r THARIAT. - J'ai établi un rapport sur des conclusions qui rejoignent les observations qui viennent d'être énoncées. J'ai pris la peine, sans leur dire pour quelle raison, de voir si mon opinion était concordante avec d'autres oncologues notamment médicaux, notamment dans l'intergroupe ORL.

Nous sommes sur cette acceptation du point de vue médical des indications énoncées avec une restriction au score CPS en monothérapie à 20 et en plurithérapie à 1.

Je ne sais pas s'il y a des points spécifiques que vous vouliez noter. Dans le rapport, il apparaissait une question qui me paraissait pertinente sur l'implication en termes d'organisation des soins, à savoir que les scores TPS ou CPS ont longtemps été des tests compagnons gérés par les laboratoires pharmaceutiques. Compte tenu de la multiplicité des immunothérapies et d'une volonté d'indépendance par rapport aux résultats strictement liés à des méthodes liées aux

laboratoires, une démarche nationale est en cours pour diffuser la méthode de quantification du CPS. Pour l'instant, sur le terrain, tous les centres français ne sont pas opérationnels. C'était un point important en termes d'organisation des soins. C'est en cours.

Aviez-vous des questions spécifiques par rapport à mon rapport ?

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous laissons vous exprimer sur les points qui vous paraissent les plus importants, et puis nous vous poserons les questions. Dans un premier temps, les experts s'expriment. Vous le faites. Un autre expert externe a été consulté. Nous allons rappeler les principaux points. Puis, nous avons deux rapporteurs internes et il y aura une discussion avec vous, et nous vous poserons des questions.

M^{me} le D^r THARIAT.- Parfait.

Le comparateur était le schéma EXTREME. Actuellement, il y a un autre schéma qui, dans une grosse phase II randomisée, semble être équivalent avec des profils de toxicité différents, appelé communément TPEx, remplaçant le 5FU par une taxane. Ce schéma peut être un schéma proposé à la place de l'EXTREME dans le bras plurithérapies.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

Par rapport à ce qui a été dit sur les résultats bruts, vous n'avez pas d'avis particulier à donner sur la restriction AMM, les résultats obtenus. Nous verrons pendant la discussion.

M^{me} le D^r THARIAT.- Les difficultés méthodologiques de l'essai ont été plusieurs fois énoncées. Vous les avez en tête. Le design de l'étude était complexe. Les analyses en sous-groupe n'ont pas été très transparentes jusqu'à très tardivement. Effectivement, il y avait, si ce n'est des inquiétudes, au moins des questionnements sur certains sous-groupes, tels que présentés par le laboratoire, mais ces restrictions ont été mentionnées.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons revenir sur ces points. Merci.

██████████, voulez-vous parler du rapport de Cyril Abdeddaim ?

██████████, pour la HAS.- Le rapport dans les principales lignes dit qu'il s'agit d'une étude de bonne qualité, cherchant à minimiser les biais statistiques. La population de l'étude est représentative de la population standard. Le bras comparateur correspond au schéma de référence. Il n'y a pas actuellement de traitement supérieur, mais il y a le schéma TP EXTREME qui sort d'une publication de 2019, qui n'a pas démontré de supériorité, mais une amélioration de la tolérance uniquement.

Le critère principal est pertinent bien que composite avec des hypothèses multiples. L'apport du pembrolizumab n'est visible qu'en survie globale, notamment avec une amélioration de +4,2 mois pour le pembrolizumab monothérapie pour un CPS supérieur à 20 et +3,2 mois pour le pembrolizumab + chimiothérapie pour un CPS supérieur à 1. En population totale, la survie

globale est non inférieure pour le pembrolizumab monothérapie. La survie sans progression n'est pas impactée, ce qui est déjà constaté dans de nombreuses études de traitement par immunothérapie versus chimiothérapie.

Une stratification faite sur la population selon le statut p16 (HPV+) a été prévue au protocole. Selon le statut CPS, le pembrolizumab est amené à devenir le traitement de référence pour les patients avec CPS supérieur à 1 en monothérapie (CPS supérieur à 20) ou associé à la chimiothérapie, soit 85 % des patients atteints d'un carcinome épidermoïde récidivant ou métastatique.

En vie réelle, le challenge pour l'extrapolation des résultats selon la demande d'AMM sera d'une part la sélection des patients avec la formation des anatomopathologistes au score CPS, et pour le score CPS supérieur à 20 le choix entre le schéma de monothérapie ou combiné avec la chimiothérapie, et d'autre part, explorer la différence entre l'amélioration en survie globale, mais pas en survie sans progression, dont les différences proviennent probablement de patients hyperprogresseurs ou non répondeurs à l'immunothérapie et de l'effet plateau des patients longs répondeurs.

Pour affiner la stratégie de traitement, il aurait été souhaitable d'envisager dans le plan statistique une analyse comparative des deux bras expérimentaux (pembrolizumab en monothérapie versus pembrolizumab + chimiothérapie). Par ailleurs, les données pour les patients p16+ montrent un avantage pour la combinaison pembrolizumab + chimiothérapie, mais il n'y a pas d'avantage pour les patients traités par pembrolizumab en monothérapie.

Le pembrolizumab permet une amélioration de la survie globale, sans amélioration de la survie sans progression. Le pembrolizumab en monothérapie permet une réduction des effets secondaires graves par rapport à une chimiothérapie standard, avec une amélioration de la tolérance globale. En revanche, le pembrolizumab associé à une chimiothérapie versus chimiothérapie standard, les toxicités semblent similaires, voire supérieures, en lien avec l'accumulation des toxicités de la chimiothérapie et de l'immunothérapie.

Concernant l'organisation des soins, en termes de modification de la prise en charge, le traitement par pembrolizumab seul permet une nette réduction des hospitalisations avec une venue en hôpital de jour par trois semaines (voire six semaines) versus une hospitalisation toutes les trois semaines et deux venues en hôpital de jour par trois semaines pour le traitement standard pour les six premières cures.

Je reprends les conclusions : en comparaison au traitement standard par chimiothérapie + kétuximab, l'apport du pembrolizumab dans la prise en charge des cancers épidermoïdes du cou et de la tête récidivants ou métastatiques permet une amélioration de la survie globale de manière significative en monothérapie pour les tumeurs présentant un CPS supérieur à 20 (+ 4,2 mois) et en combinaison à une chimiothérapie pour un CPS supérieur à 1 (+3,2mois) par rapport au schéma standard de chimiothérapie par platine/5FU/cétuximab. Le traitement ne modifie pas la qualité de vie et permet de réduire les venues en hospitalisation. Les patients avec un

carcinome épidermoïde de l'oropharynx p16+ semblent bénéficier uniquement du traitement par combinaison pembrolizumab + chimiothérapie.

Au total, 5157 à 6589 patients par an avec CPS supérieur à 1, dont 2730 à 3488 patients par an avec un CPS supérieur à 20, devraient bénéficier de ce traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. C'est très clair.

M. le Pr DUFOR.- Mes conclusions rejoignent ce qui a été dit précédemment. Je voudrais insister sur le profil de ces patients. Les cancers ORL, ce sont les patients souvent en mauvais état général, du fait des facteurs étiologiques (c'est surtout l'alcool et le tabac), souvent un niveau de vie économique bas, beaucoup de comorbidités en même temps et parfois des cancers associés liés aux facteurs étiologiques.

Ce sont des patients qui ne supportent pas toujours très bien les traitements, plus ou moins intensifs. C'est la raison pour laquelle dans le bras contrôle, qui est effectivement le bras contrôle de référence, le protocole de Vermorken, nous ne pouvons pas aller au-delà de six cycles, puisque les gens ne le supportent pas au-delà.

Il était intéressant de voir si une approche thérapeutique permettait d'avoir des résultats équivalents, voire supérieurs, avec une moindre toxicité.

Deuxième élément, puisque je ne vais pas tout reprendre (cela a été très bien décrit dans la présentation par [REDACTED]), nous avons une stratification faite en fonction du caractère systémique et du test HPV. Les malades HPV+ ont un profil différent. Ils sont souvent plus jeunes et ont un meilleur pronostic que les autres. Dans le cas particulier, il y avait une part importante de patients HPV+.

Dans le design de l'étude, il y a trois bras : un bras KEYTRUDA en monothérapie comparé à la chimiothérapie standard et un autre bras KEYTRUDA + chimiothérapie (sans cétuximab) versus le bras contrôle. Nous aurions aimé avoir un contrôle entre les deux bras de KEYTRUDA. Il n'a pas été prévu. Nous n'avons pas de résultat à ce niveau.

L'autre élément est le biomarqueur. On a l'habitude en immunothérapie. Il y a des immunothérapies où il n'y a pas de biomarqueur, d'autres où c'est le TPS supérieur à 50 % ou à 10 %. Nous portons un autre élément, le CPS. Je me suis renseigné au niveau des anapathes de Strasbourg. Ils sont formés. Au niveau national, peut-être que cela ne l'est pas.

Le score me paraît intéressant, car il adjoint au pourcentage de cellules tumorales PDL1+ l'environnement immunitaire de la tumeur. Cela peut être intéressant. Ils ont validé ce score à partir d'une étude préalable de phase II, mais cela peut se discuter d'autant plus que l'interprétation sur ce score est venue dans un deuxième temps. Les patients n'ont pas été stratifiés au départ selon le score CPS. C'est survenu après, lors d'un amendement.

Sur les résultats nous trouvons ce que nous trouvons fréquemment en immunothérapie. On ne gagne pas grand-chose en survie sans progression. Par contre, il y a un gain en survie globale. Quand nous comparons KEYTRUDA seul à la chimiothérapie, ce gain est plus marqué pour les patients avec un score CPS supérieur à 20. Il est retrouvé en association à la chimiothérapie pour un score CPS supérieur à 1.

Le bénéfice en valeur absolue n'est pas considérable, puisqu'il est, pour la monothérapie, de 6 mois dans le sous-groupe CPS supérieur à 20 ; de deux mois pour le sous-groupe supérieur à 1 ; dans la combinaison KEYTRUDA + chimiothérapie versus contrôle, il y a un gain pour CPS supérieur à 1 assez modeste par rapport aux chiffres. Nous partons d'une situation où les résultats ne sont pas extraordinaires dans les cancers ORL.

Ce qui m'a paru intéressant dans l'étude, c'est en termes de toxicité. Pour le bras KEYTRUDA seul, en termes d'incidence d'événements indésirables graves (supérieurs à 3), il y a une différence importante. Dans la population, c'est le plus important. On va avoir une diminution de toxicité, pouvoir mener un traitement de façon plus prolongée avec un gain, certes modeste, mais il y a quand même un gain en termes de survie globale, qui est un de nos critères principaux.

Sur l'association KEYTRUDA versus KEYTRUDA + chimiothérapie, le gain est plus modeste. C'est à peu pareil. La toxicité est similaire à la chimiothérapie. De ce côté-là, nous ne gagnons pas grand-chose. Le gain est surtout sur la monothérapie.

Il aurait été intéressant de voir la comparaison du bras A versus le bras B. Cela n'a pas été fait. Cela manque dans la définition de la stratégie pour positionner ces deux traitements en fonction du taux de CPS. Nous avons des gains de survie globale dans les deux cas de figure, pour des CPS supérieurs à 1 ou à 20. En termes de stratégie, quand le CPS est supérieur à 20, je pense que le KEYTRUDA en monothérapie s'impose pour des raisons de gain de survie globale, mais surtout pour des raisons de gain en tolérance de traitement.

Nous pourrions rediscuter sur le biomarqueur, mais quand on regarde les résultats tels qu'ils sont pour la monothérapie, le SMR est important. Le laboratoire demande un ASMR II, cela me paraît très surévalué. Je mettrais plus un ASMR III, pas tellement sur le résultat de la survie, mais sur le gain en termes de tolérance. Sur l'association, c'est un ASMR IV, dans la mesure où il y a un gain sur la survie globale, mais pas grand-chose sur la tolérance. Voilà mon avis sur le dossier.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup. C'est très clair.

M. le Dr GUEYFFIER. - Je vais essayer d'être bref et uniquement sur des points méthodologiques.

C'est une étude vraiment compliquée avec une stratégie de contrôle de dépense du risque alpha, très sophistiquée, mais avec un plan annoncé, même s'il y a eu des modifications en cours de route, et un respect de ce qui avait été annoncé. Il n'y a pas de critique méthodologique sérieuse à apporter aux conclusions. Simplement, l'interrogation : est-ce que les modifications ont été justifiées indépendamment ? Nous avons une réponse par rapport à cette question qui est le changement du biomarqueur de définition des sous-groupes sans stratification de la

randomisation, puisque c'était a posteriori. Il y a un ensemble de faisceaux d'arguments pour justifier l'utilisation de ce biomarqueur plus puissamment associé à la fois au pronostic et à la réponse au traitement qui est vraiment convaincant.

Ce point est bien justifié. Sur d'autres détails, nous pourrions toujours regretter qu'il s'agisse d'un point expérimental en ouvert. Il y a un certain nombre de dossiers en cancérologie où il y a des études contre placebo. C'est plus satisfaisant. Nous pourrions toujours dire que c'est difficile et non pas impossible dans certains contextes, mais cela reste préférable.

Il y a des points sur le croisement des courbes de survie. Pendant les sept premiers mois, les courbes ne sont pas vraiment différentes. Nous pouvons imaginer un croisement au-delà des aliments. Il n'y a pas de discussion possible. Les tests sont adaptés et il n'y a pas de remise en question des hypothèses sous-jacentes aux tests.

Il y a une comparaison de non-infériorité avec une borne de non-infériorité à 1,2 non justifiée. C'est un problème dans l'absolu. Le résultat obtient une borne supérieure à 1,03 pour la survie globale. Cela reste rassurant. Nous imaginons mal qu'ils aient choisi une borne de non-infériorité inférieure à celle-là. Même s'ils n'ont pas justifié leur choix, le résultat fait que nous ne sommes pas trop inquiets sur la conclusion d'une non-infériorité.

C'est un plan expérimental compliqué, mais qui permet de conclure sur les sous-groupes. Cela laisse ouverte la question de savoir si la stratification est légitime. Il y a une lecture globale, mais ce n'est pas testé en interne. Il y a l'utilisation du biomarqueur, qui paraît légitime par les données extérieures, mais qui n'est pas légitimé au sein de l'étude. Il n'y a pas d'interaction formellement testée entre les différents niveaux du biomarqueur.

Comme souligné par Patrick, il y a effectivement une question majeure qui reste à la fin, la comparaison vraiment intéressante serait pembrolizumab seul versus pembrolizumab + chimiothérapie. On n'a pas ces éléments parce que ce n'était pas prévu, ce n'est pas leur préoccupation. Nous pouvons regretter que l'étude n'ait pas vraiment été profilée...

M. LE PRÉSIDENT. - Tu peux répéter la phrase de conclusion.

M. le P^r GUEYFFIER. - Cette étude a été profilée plus pour servir les intérêts pour les gens qui veulent mettre pembrolizumab sur le marché que pour servir l'intérêt des patients. Il y a quand même des conclusions. Il y a un gain sur le critère dur malgré l'étude en ouvert que nous ne pouvons pas ignorer.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup.

M^{me} le D^r DEGOS. - Je voudrais poser une question à M^{me} Thariat. Nous ne pouvons pas nier le gain sur la survie globale chez les patients CPS avec 20 ou 10, même si c'est non négligeable. Mais ce score CPS me pose problème. Vous avez dit que c'était assez drivé par les industriels. Par rapport à l'immunomarquage, il fait entrer l'immunomarquage des cellules tumorales qui pèse

lourd dans le score. Ce sont probablement des cellules tumorales et des cellules immunocompétentes qui pèsent assez lourd dans le score. Il y a une logique à cela.

Ceci étant, ce test est quand même très probablement opérateur dépendant. Avez-vous la notion d'une certaine standardisation du test chez les différents investigateurs ? Comment l'utiliser en toute indépendance ?

M^{me} le D^r THARIAT.- Je sais qu'il y a un groupe de pathologistes en France, notamment le Professeur Cécile Badoual, qui est à l'initiative d'une tentative d'harmonisation des pratiques qui se joue d'une part dans la technique avec le choix des anticorps. Quand l'immunothérapie est arrivée, plusieurs anticorps ont été proposés. Nous voudrions des anticorps ubiquitaires qui peuvent fonctionner dans différentes immunothérapies pour un même biomarqueur. C'est un premier niveau de discussion. Le deuxième niveau, c'est la lecture. C'est un problème un peu compliqué. Je n'ai pas les éléments pour m'avancer sur la reproductibilité inter-observateur-pathologiste sur ce point actuellement. C'est évidemment quelque chose qu'il faudra étudier. Ce groupe de pathologistes, à mon avis, en sera apte. C'est une de ses missions.

Ensuite, la lecture (mais je ne suis pas pathologiste) peut parfois être automatisée. Je crois qu'il y a aussi des travaux de ce type pour avoir une lecture automatisée. Nous pourrions imaginer que ce soit un domaine intéressant pour l'intelligence artificielle, mais nous sommes hors sujet.

Tout cela pour dire que, pour l'instant, je sais qu'il y a une démarche de standardisation, mais je ne peux pas en donner les résultats.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quand dans le dossier on classe en CPS supérieur à 20 et supérieur à 1, la classification est-elle valide ou très sujette à des variations interindividuelles ?

M^{me} le D^r THARIAT.- Je pense que c'est valide. Puis il y aura peut-être des situations où on se retrouvera à 15 et il faudra prendre une décision qui sera peut-être, d'une certaine façon, un peu liée à la lecture. Entre 15 et 21, nous aurons peut-être des situations de ce type.

Je pense qu'il ne faut pas forcément être complètement rigide sur ce taux qui n'est pas une vérité absolue. Globalement, il est valide et il faut un marqueur prédictif dans cette histoire. Cela semble être le meilleur aujourd'hui.

M^{me} le D^r DEGOS.- J'ai lu un travail de personnes de Toulouse qui trouvent qu'un bon critère prédictif de réponse, plutôt pour le poumon, c'est le nombre de mutations dans les cellules tumorales circulantes. Avez-vous cette notion ?

M^{me} le D^r THARIAT.- Nous sommes désespérés en ORL. En poumon, il y a des mutations activatrices et des médicaments pour les cibler, autant en ORL, nous nous évertuons depuis des décennies à essayer de trouver un biomarqueur prédictif. En termes de mutation, nous avons quelques mutations qui concernent 3 ou 4 % des malades et pour lesquels nous n'avons pas de données solides. Même si ces deux maladies ont de gros points communs et des similitudes en termes de population de patients, le comportement des tumeurs est à mon sens très différent.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il ne reste que le CPS.

M^{me} le D^r THARIAT.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Mais est-ce que la barre de 20 paraît justifiable ? Cela aurait pu être 15 ou 25 ?

M^{me} le D^r THARIAT.- Oui, mais il y a toujours un intervalle de confiance. 20, ce sera peut-être 25 et à 15, nous aurons peut-être envie de donner à ce patient ce traitement, compte tenu de son profil par ailleurs.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un peu le problème. Merci.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai deux questions aux experts externes. Vous avez un très bon marqueur pronostique sur les cancers ORL supérieur, l'association Haulon HPV. En tout cas, c'est la notion que j'en ai. Pourquoi chercher des critères de réponse absolument mouvants ? On commence par TPS, puis CPS, puis on met un score à 20 dont nous ne savons pas la validation. L'analyse qui aurait paru pertinente, c'était de se fixer sur l'intérêt de l'immunothérapie, chez les patients HPV positif ou négatif. Je voudrais votre point de vue.

Par ailleurs, quand nous regardons les courbes, elles montent beaucoup en début de traitement. Je suis dermatologue et j'ai le modèle du mélanome on a peu d'hyperprogressseurs. Dans le modèle ORL, est-ce qu'il y a beaucoup d'hyperprogressseurs avec l'immunothérapie, auquel cas, l'association chimiothérapie et immunothérapie prend vraiment du sens pour éviter ces hyperprogressions, ou est-ce que vous n'en avez pas beaucoup ?

M. le P^r DUFOUR.- Effectivement, puisque je m'étais posé la question de cette association à la chimiothérapie. J'en ai discuté avec les oncologues ORL. Effectivement, il y a quelques hyperprogressseurs au départ. Le problème en ORL, c'est que les tumeurs sont assez proches des gros vaisseaux. Il faut l'éviter. Dans certaines formes, il est intéressant d'avoir la chimiothérapie en même temps au départ pour éviter cette partie le temps que l'immunothérapie fasse son action. Ce sont les raisons.

Pourquoi 20 % ? Cela a été pris. Il faut prendre les résultats tels qu'ils sont. Cela aurait pu être 15. Pourquoi pas 25 ? Il faut bien mettre une barre. Cela ne me choque pas outre mesure.

Sur la reproductibilité, c'est un élément important. J'ai vu avec les anapathes sur Strasbourg. D'après ce que j'ai compris, il y a une formulation faite avec des contrôles qualité en interne et un logiciel d'apprentissage. Les anapathes ont l'habitude de travailler sur les contrôles qualité. C'est une profession avec un contrôle qualité important. Ce n'est pas la première fois qu'ils travaillent sur les immunomarquages. La reproductibilité ne sera pas parfaite, mais sera cohérente sur l'ensemble. Ce n'est pas un argument rédhibitoire.

Je m'étais posé la question du score CPS. Est-ce qu'on donne tout le temps les résultats en CPS puisqu'ils font du TPS sur certaines immunothérapies ? On m'a répondu que cela dépendra du type de tumeur et du type de traitement proposé, à la demande du clinicien.

M. le P^r GUILLOT.- Et sur HPV ?

M. le P^r DUFOUR.- Je crois qu'il y a 40 ou 60 % de patients HPV. Je ne sais plus par cœur. Il y a une efficacité. Chez les HPV, je crois que c'est un peu mieux. Je l'ai mis. Je retrouve et je te dis.

M. le P^r GUILLOT.- N'est-ce pas choquant de mélanger des tumeurs qui ont des pronostics différents ? À ma connaissance, en regardant la littérature, l'HPV+ a un meilleur pronostic que le HPV-.

M. le P^r DUFOUR.- Nous parlons des malades métastatiques ou en récidive. Ce n'est pas le diagnostic initial.

M. le P^r GUILLOT.- Globalement, cela sort quand même, non ?

M. le P^r DUFOUR.- Le cancer ORL, de façon globale, avec HPV+, il a un meilleur pronostic, mais il n'est pas d'excellent pronostic.

M. le D^r PÉRON.- Ma question portait sur le HPV. Vous avez répondu. J'apporte une pierre sur le fait de se méfier de transférer d'un modèle tumoral à l'autre les biomarqueurs des immunothérapies. De façon presque étonnante, les résultats, l'intérêt et la qualité prédictive des biomarqueurs semblent changer d'une tumeur à l'autre, d'une molécule à l'autre et, dans le même modèle tumoral, d'une ligne à l'autre en fonction des traitements associés. Nous n'avons pas d'autres choix que de se fier aux données disponibles dans l'indication précise et éviter d'extrapoler ce qui existe dans les autres modèles tumoraux.

J'aurais une question sur la place qu'il restera à la chimiothérapie dans la population des patients qui ont un CPS supérieur ou égal à 20 dans le contexte où l'immunothérapie sera également disponible. Comment identifier les patients susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie associée ? Cela me paraît très incertain. C'est plus une question pour le professeur Thariat, mais je crois qu'elle n'est pas là.

M^{me} KONE pour la HAS.- Elle a des problèmes de connexion et essaie de se reconnecter.

M. le P^r DUFOUR.- Dans l'avenir, je pense que ceux qui un CPS supérieur à 20, c'est une indication d'immunothérapie. Il y a un gain de survie, mais surtout une meilleure tolérance. Il n'y a pas vraiment d'hésitation. Il faudra voir le nouveau protocole avec taxane. Cela semble prometteur, mais ce n'est qu'une phase II.

Pour la place de l'association avec la chimiothérapie, je crois que c'est dans la crainte qu'une hyperprogression initiale puisse mettre en jeu le pronostic vital. C'est une tumeur à proximité de la carotide. Nous pouvons imaginer ce qui peut se passer. Il vaut mieux une réponse rapide.

██████████, pour la HAS.- J'ai le Professeur Juliette Thariat. Elle est sur haut-parleur.

M. LE PRÉSIDENT.- Julien voulait poser une question précise.

M. le D^r PÉRON.- On est bien convaincu que chez les patients avec CPS supérieur ou égal à 20, l'immunothérapie a un impact sur la survie globale. Ma question est sur la façon dont vous imaginez sélectionner les patients chez lesquels vous, vous associeriez la chimiothérapie. Nous avons eu des éléments de réponse. Je me posais la question d'autres biomarqueurs, type HPV ou autre, d'ailleurs, qui permettent de guider ce choix dans cette situation où il y a choix entre monothérapie ou association à la chimiothérapie.

M^{me} le D^r THARIAT.- Sur le point des hyperprogressseurs, il a été publié des taux de 23 % d'hyperprogressseurs. Il y a eu une publication. Il semble que ce soit une publication qui a hyper sélectionné ces patients. Il en existe. Ce qui a été dit est plus pertinent que la situation hyperprogressseur en général : quand il y a une masse menaçante sur la carotide, ou dans la région cervicale, on fait qu'avec l'immunothérapie seule, s'il y a un statut de réponse même différée, sans les hyperprogressions, ce qui peut être embêtant, c'est le délai jusqu'à la réponse. Cela explique une partie des croisements de courbe. Dans ces situations, nous préférons une chimiothérapie associée dans des contextes d'urgence ou de maladie locorégionale avancée.

M. le D^r PÉRON.- Le marqueur HPV pourrait influencer vos décisions ?

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez entendu la question ? Nous allons passer à une autre question et nous reposerons ta question.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans les connectés, je ne vois plus...

M^{me} KONE, pour la HAS.- Elle est déconnectée. ██████████ l'a appelée sur le portable.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Alors, il faut réactiver le micro.

██████████, pour la HAS.- Il y avait une question sur le marqueur HPV. Est-ce un élément que vous prenez en considération pour le traitement ?

M^{me} le D^r THARIAT.- Je disais, mais je crois que vous ne m'entendiez plus, que les HPV+ ont un meilleur pronostic. Ils peuvent avoir aussi un pronostic très péjoratif, mais ils ont un meilleur terrain : une tolérance supérieure, moins de comorbidité liée au tabac et à l'alcool. De ce point de vue, ils sont un peu moins fragiles. Après, est-ce que l'immunothérapie va mieux ou moins bien marcher chez les HPV ? Je crois que l'étude ne permet pas de le dire. Il y a une différence entre les pays européens et un gradient nord/sud et les États-Unis en termes de proportion HPV+. En tout cas, cela n'exclut pas cette population des indications.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci.

M. le D^r KOUZAN.- Ma question a été partiellement répondue. Je reviens sur les indications respectives entre immunothérapie seule et immunothérapie avec chimiothérapie. Hormis, ce que

j'ai compris, c'est-à-dire les cas où anatomiquement il y a une menace ou une extension importante où il y aurait une préférence sur l'association la chimiothérapie, immunothérapie, y aurait-il d'autres cas de figure où vous privilégieriez l'une ou l'autre option ?

M^{me} le D^r THARIAT.- De grosses masses métastatiques menacent, du fait d'une réponse qui peut être différée, seraient plutôt une indication d'association à une chimiothérapie première. Même si le CPS est supérieur à 20, dans cette situation, le clinicien fera peut-être deux cures de chimiothérapie associée avant de passer en monothérapie éventuellement.

Plus spécifiquement, si vous voulez une description de ces situations, cela pourrait être une compression médullaire, une masse pulmonaire compressive, ce type de situation.

M. LE PRÉSIDENT.- Si nous voulons être un peu provocants (et je vais faire bondir Patrick, certainement), nous avons tout un ensemble de résultats avec une stratification en fonction de CPS. Il me semble qu'en CPS supérieur à 20 et à 1, il n'y a pas de différence fantastique entre 3,7 mois et 3,2 mois. Je parle de façon prudente, mais un peu provocante volontairement. En cas de monothérapie, entre CPS supérieur à 20 et à 1, il y a 4,2 versus 2 mois. En définitive, compte tenu de ce que vous nous avez dit, nous pouvons nous dire que le problème n'est pas celui de CPS, même si nous nous améliorons en termes de reproductibilité de ce bio marqueur. Nous avons l'impression que vous préférez la monothérapie, car la tolérance est largement améliorée, quel que soit le niveau de CPS. Je ne suis pas sûr de pénaliser le patient. Puis, le choix est fondé en fonction de l'hyperprogression ou de la masse de la tumeur, avec une association à la chimiothérapie, quel que soit le niveau de CPS.

C'est un peu provocant, mais suis-je complètement à côté de la plaque en disant cela ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut mettre les CPS-. Ce n'est pas supérieur à un 1, ce sont ceux qui sont négatifs.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, négatifs !

M^{me} le D^r THARIAT.- Nous affinons la décision thérapeutique dans les conditions que nous avons prédéfinies, c'est-à-dire avec le CPS supérieur à 1 ou à 20 suivant la situation. Nous ne raisonnons pas avec un CPS 0. Ce que je disais sur la masse tumorale menaçante ne vaut pas avec CPS 0. On ne met pas d'immunothérapie.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous mettrez l'association chimiothérapie et immunothérapie.

M^{me} le D^r THARIAT.- Ce serait chimiothérapie tout court.

M. LE PRÉSIDENT.- Pas d'immunothérapie.

M^{me} le D^r THARIAT.- Non. On ne demande pas à élargir par rapport à la demande. Je suis d'accord avec M. Dufour et avec vous sur le gain observé. La demande d'ASMR du laboratoire est un peu surcotée.

M. LE PRÉSIDENT.- En dehors de ce problème. Nous verrons après.

M. le P^r DUFOUR.- Le problème, comme souligné par François, c'est qu'il n'y a pas de comparaison du bras A et du bras B. François parlait du but d'avoir KEYTRUDA dans toute situation. Mais nous sommes embêtés par l'absence de comparaison entre les deux. Les gains de survie globale sont voisins. Je suis tout à fait d'accord. Mais sur la présentation initiale, d'après ce que j'ai cru comprendre, les ORL sont plus rassurés avec la chimiothérapie quand il y a de grosses masses tumorales menaçantes.

M. LE PRÉSIDENT.- La chimiothérapie associée.

M. le P^r DUFOUR.- Sur la question de Julien, j'ai trouvé dans le document du laboratoire, concernant HPV, pour le pembrolizumab en monothérapie, ils avaient fait une étude HPV positif et négatif. C'était nettement en faveur pour les HPV négatifs et non pas pour les positifs, mais il y avait une telle différence de taille d'effectif entre les deux que je pense que nous ne pouvons pas en faire grand-chose : 203 patients dans un cas, et 52 dans l'autre.

M^{me} le D^r THARIAT.- Le statut HPV pondère sur le tabagisme. De façon schématique, quelqu'un HPV+, mais qui a 50 paquets-année, le statut HPV s'efface avec le tabagisme.

M. le P^r DUFOUR.- Il est à noter que, dans cette étude, ce sont des patients en bon état général, ECOG 0 ou 1, ce qui n'est pas le standard du cancer ORL métastatique et récidivant.

M^{me} le D^r THARIAT.- Je le mentionne dans mon rapport. C'est le problème des essais thérapeutiques. L'immense majorité des essais thérapeutiques, sur les phases III, incluent des patients d'OMS 0 ou 1 qui oublient une proportion assez significative de patients dans notre quotidien. En ORL, les patients OMS 2 nous en avons un certain nombre.

Quelqu'un OMS 2, sans masse menaçante, tabagique et avec un CPS énorme, nous aurions très envie de lui mettre de l'immunothérapie en monothérapie.

M. le P^r DUFOUR.- Exactement.

M. le P^r GUILLON.- Nous sommes pris entre deux hypothèses que nous n'arrivons pas à vérifier ? Est-ce légitime de la faire de la mono-immunothérapie compte tenu de l'hyperprogression possible chez ces patients, avec éventuellement un risque vital ? Toutes les courbes de l'article se croisent beaucoup au début. C'est un vrai problème. A contrario, est-il légitime de faire de l'association immunothérapie/chimiothérapie alors qu'il y a un problème de tolérance ? Vous soulignez tous les deux à juste titre que ce sont des patients en mauvais état général.

La seule réponse que l'on pourrait attendre entre ces deux positions mono ou bithérapie, c'est comparer A versus B. Or le laboratoire ne l'a pas fait. Nous sommes extrêmement en difficulté pour juger de la bonne stratégie dans cette situation. Ce sera handicapant sur l'évaluation du dossier par rapport aux demandes.

M^{me} le D^r THARIAT.- Nous avons d'autres études comme celle qui a donné l'indication en deuxième ligne avec le nivolumab.

M. le P^r GUILLOT.- Nous jugeons sur ce dossier tel qu'il est et pas les autres études. Malheureusement ou non, mais c'est comme cela.

M^{me} le D^r THARIAT.- Des éléments indirects permettent de compenser partiellement l'absence de comparaison directe.

[REDACTED], pour la HAS.- Une dernière question concerne le postulat émis sur l'hyperprogression. Nous sommes partis dans l'idée que pour les tumeurs qui progressent vite, il est souhaitable de mettre une association de l'immunothérapie à la chimiothérapie pour avoir un effet immédiat du cytotoxique (cisplatine, 5-FU et cétuximab) et le relais serait pris par l'immunothérapie.

Dans ce postulat, nous supposons que la progression de la tumeur, nous allons la contrôler. Quand nous regardons la survie sans progression, pour chaque comparaison, monothérapie ou association, on a des résultats non significatifs. Il n'y a pas de différence. Quand vous donnez le KEYTRUDA monothérapie versus chimiothérapie, c'est attendu. Dans l'association où il y a chimiothérapie + KEYTRUDA versus chimiothérapie, il n'y a pas de différence. Le résultat sur la survie sans progression concerne la progression ou le décès.

Quand on a la conclusion suivante qui dit qu'au niveau de la survie globale, on gagne, il ne reste dans ce critère que la progression. Nous n'avons pas l'impression que du fait d'ajouter le KEYTRUDA à la chimiothérapie, nous contrôlons la progression sur la tumeur.

M^{me} le D^r THARIAT.- Pour les hyperprogressseurs, les taux seraient à confirmer, mais surtout, nous n'avons pas, à ma connaissance, de facteur prédictif d'hyperprogression. C'est pourquoi, de façon plus pragmatique, nous avons utilisé le terme de masse menaçante.

Ensuite, nous parlons toujours d'associer la chimiothérapie à la monothérapie pour contrôler mieux une tumeur dont on craint qu'elle ne pousse trop vite ou de façon menaçante. Il y a d'autres thérapeutiques. Je sors un peu de votre question, mais il y a eu un PHRC 2019 qui pose la question d'une radiothérapie locorégionale un peu hypofractionnée pour ne pas embêter le malade avec trop de séances sur deux mois, mais de raccourcir ce traitement afin d'assurer à la fois le contrôle d'une maladie locorégionale qui pourrait être menaçante, tout en assurant le contrôle de la maladie de façon générale. Ce n'est pas du tout étudié dans les essais : la part des traitements locaux permettant de contrôler les masses tumorales qui peuvent devenir menaçantes.

Après, je ne réponds pas complètement à votre question, c'est sûr, mais il faut garder en tête qu'à mon avis, il y a des traitements supplémentaires possibles comme cela, à évaluer dans le futur, même si je ne peux pas répondre strictement à votre question.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord, mais vous avez tenté de le faire. Merci pour ces embryons de réponse. Merci de nous avoir renseignés, éclairés. Merci pour votre temps. Nous allons délibérer entre nous.

M^{me} le D^r THARIAT.- Merci et au revoir.

(L'expert quitte la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Patrick, tu as une lourde responsabilité. Pourquoi ont-ils stratifié ? Est-ce que cela sert de stratifier entre supérieur à 1 et supérieur à 20 ? Monothérapie versus monothérapie + chimiothérapie d'emblée ou non ? Nous comprenons l'intérêt de la monothérapie sur l'amélioration de la tolérance, mais pour le reste, je suis un peu dubitatif.

M. le P^r DUFOUR.- Je confirme. Nous sommes très perplexes sur l'association immuno-thérapie et chimiothérapie. Il manque une comparaison entre les deux bras. Après, nous n'avons pas de facteur prédictif des hyperprogresseurs. Il y a des possibilités thérapeutiques pour mieux contrôler en radiothérapie, mais c'est souvent de la ré-irradiation de territoires irradiés. Ce n'est pas simple, mais cela peut se faire.

La place de l'immuno/chimiothérapie, qui est concomitante, est difficile à voir. J'ai l'impression que c'est un peu au cas par cas. Quand on a vraiment l'impression que cela risque de tourner mal, s'il n'y a pas de réponse rapide, il y aura une préférence pour l'immuno/chimiothérapie, et dans les autres cas, ce sera plutôt l'immunothérapie. Dans nos discussions, cela s'oriente de cette façon. Si jamais on a l'impression de quelque chose de menaçant, nous serons plus tranquilles de faire l'association des deux. Mais nous n'avons pas la preuve.

M. LE PRÉSIDENT.- Quelque chose de menaçant. Tu exclus le score CPS. Il y a une double entrée.

M. le P^r DUFOUR.- Je comprends. Je suis d'accord sur le score CPS. Quand il est supérieur à 20, nous avons des chiffres assez importants. Nous n'avons pas de retrait. En dessous, je ne vois pas pourquoi faire plus l'un que l'autre. Ce sont des problèmes de tolérance. Les ECOG 0-1, il n'y en a pas beaucoup. Ce sont souvent des malades qui ne sont pas en bon état général. Jouer sur la tolérance, c'est très important.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons bien compris. Je suis sensible au problème de la tolérance et au problème des tumeurs hyperprogressives qui nécessitent une association. Le problème ne se pose pas.

M. le P^r DUFOUR.- En monothérapie ou en combinaison, nous avons un gain avec un CPS supérieur à 1. Nous pourrions nous poser la question. Simplement, quand nous apprécions le SMR et l'ASMR, ce n'est pas tout à fait la même chose en termes de tolérance sur la monothérapie et l'association des deux. Ce qui faisait que je donnais un ASMR plus important, c'était la tolérance et non pas le résultat en termes de contrôle.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu l'as dit clairement et j'adhère.

M. le P^r GUILLOT.- Je trouve que Patrick résume bien la situation. Il faut, à partir du moment où nous sommes positifs, la monothérapie marche et il faut résoudre le problème de l'inquiétude du risque vital de l'hyperprogression. Il faut s'affranchir. Ce type dossier est très irritant. D'abord, le schéma... j'ai vu qu'il a donné mal à la tête même à François Gueyffier. C'est dire ! Nous avons l'impression que c'est un protocole qui fait plaisir à l'industriel sans résoudre le problème des patients. Il faut trouver la meilleure solution pour ne léser personne. La meilleure équation, c'est celle de Patrick. Si on est positif, on fait une monothérapie, car on gagne beaucoup en tolérance. Si le praticien a un doute ou subodore un risque d'hyperprogression ou de risque vital à cause de la taille ou je ne sais pas quoi, il associe la chimiothérapie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cette association ne vaut pas un ASMR supplémentaire.

M. le P^r GUILLOT.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est du feeling.

M. le P^r DUFOUR.- Non, c'est en accord avec les données. La tolérance n'est pas la même entre monothérapie et combinaison. Ce n'est pas pareil.

M. LE PRÉSIDENT.- L'argument de Patrick, c'est la tolérance.

M. le P^r GUEYFFIER.- Pembrolizumab + chimiothérapie versus chimiothérapie, c'est un gain en survie. Même s'il n'est pas énorme, on ne peut pas l'ignorer.

M. LE PRÉSIDENT.- CPS inférieur à 1, cela n'entre pas en ligne de compte.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela n'a pas d'AMM. Vous ne vous prononcerez pas dessus.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que le fait de juger avec ce CPS authentifie le CPS ou nous pouvons écrire que ce n'est pas validé par qui que ce soit ?

M. le P^r DUFOUR.- Qu'est-ce que tu veux dire ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce test compagnon qui justifie une partie du dossier, c'est un immunomarquage qui n'a pas de reproductibilité démontrée et de validation intrinsèque.

M. le D^r REGON.- Il n'est pas reproductible en dehors de l'achat du matériel industriel, mais les laboratoires qui l'ont arrivent à le faire. C'est reproductible. Les académiques se demandent comment s'affranchir du fait d'utiliser forcément le marqueur commercialisé par chaque industriel. En soi, le test est reproductible.

M. LE PRÉSIDENT.- L'autre sujet, c'est que la demande du laboratoire est une restriction par rapport à l'AMM. Ils demandent deux choses : monothérapie en cas de tumeur exprimant PDL1 avec CPS supérieur à 20 et uniquement supérieur à 20. Est-ce normal ?

M. le D^r PÉRON.- Je suis d'accord avec la question. Pour quelqu'un de lentement progressif avec CPS entre 1 et 20, nous pouvons nous poser la question de la pertinence de la chimiothérapie.

M. le P^r GUILLOT.- Absolument.

M. le P^r DUFOUR.- Nous l'avons dit. Bernard le disait. Dès que c'est positif, il y a l'indication d'immunothérapie. Nous ajoutons de la chimiothérapie quand il y a un problème d'une menace tumorale. C'est dit. C'est clair. Faire la monothérapie uniquement au-dessus de 20, ce n'est pas logique. Je suis d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Je reprécise. La demande du laboratoire était de restreindre l'indication. Nous répondons à la première question.

M. le D^r PÉRON.- La raison de cela, c'est que dans l'analyse des courbes de survie sans progression, les courbes se croisent moins, mais toujours, quand on se limite au sous-groupe des supérieurs à 20. C'est un élément qui justifie le positionnement du laboratoire. Encore une fois, je suis d'accord sur le fait que le meilleur argument semble être le risque de la progression plutôt que le CPS.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons du mal avec l'immunothérapie avec les courbes qui se croisent. Nous ne pouvons pas dire que cela croise un peu plus ou moins.

Ensuite, il y a l'association avec chimiothérapie en cas de tumeur exprimant PDL1 avec CPS supérieur à 1. Nous sommes d'accord ?

M. le P^r DUFOUR.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Monothérapie en cas de tumeur exprimant PDL1 avec CPS supérieur à 20 et indication restreinte par rapport à l'AMM avec supérieur à 1. Nous en arrivons en monothérapie ou en association à la chimiothérapie à CPS supérieur à 1 dans les deux cas.

M. le P^r DUFOUR.- Avec une préférence pour l'association dans certains cas particuliers.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'AMM l'a dit.

M. le P^r GUEYFFIER.- Au choix du clinicien.

M. le P^r DUFOUR.- C'est discuté en RCP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La discussion s'oriente pour dire qu'il n'y a pas de pertinence pour tout baser sur le score CPS, mais plutôt sur la masse tumorale menaçante pour justifier de l'ajout ou non de la chimiothérapie. Cela relève de la place dans la stratégie. On pourra expliquer dans la place dans la stratégie qu'il n'y a pas de données comparatives et le choix doit se faire en fonction de critère, notamment la masse tumorale menaçante. Vous pouvez vous prononcer dans l'entière de l'AMM, c'est-à-dire dès que le CPS est supérieur à 1.

M. LE PRÉSIDENT.- Je préférerais, si Patrick est d'accord.

M. le P^r DUFOUR.- Je le suis. Il faut juste savoir qu'en monothérapie, le gain en survie globale avec un CPS supérieur à 20, c'est quatre mois, et supérieur à 1, c'est deux mois.

M. LE PRÉSIDENT.- A-t-on moyen de le préciser ?

M. le P^r DUFOUR.- Il faudra faire la différence dans l'ASMR. Je suis pour un SMR important dans les deux cas de figure et un ASMR supérieur pour un CPS supérieur à 20 : ils demandent II, ce n'est pas raisonnable et faire III, et dans les autres cas de figure IV, parce que c'est mieux que la chimiothérapie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous raisonnez en termes de SMR sur un CPS supérieur ou égal à 1, dans l'AMM. Si j'ai bien compris l'échange, la monothérapie a une meilleure tolérance, mais un gain en termes d'OS moindre, notamment si nous raisonnons globalement, c'est-à-dire sur les CPS supérieur ou égal à 1, là où la bithérapie aurait un gain en OS supérieur avec un problème de tolérance. N'est-ce pas la même évaluation ?

M. le P^r DUFOUR.- Sur les chiffres bruts, il semble y avoir un gain, mais il n'y a pas de comparaison entre les deux. Cela nous pénalise dans la discussion. Nous n'avons aucune comparaison entre bras A et bras B. C'était volontaire de faire cela.

M. le P^r GUILLOT.- C'est une catastrophe.

M. le P^r DUFOUR.- Oui, mais il faut gérer le dossier tel que présenté. Nous avons un gain en survie globale, quel que soit le CPS, supérieur à 1 et avec la monothérapie, une tolérance qui n'a rien à voir.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est sur l'argument de la tolérance. Nous ne raisonnons qu'en CPS supérieur à 1. Nous parlerons de supérieur à 20, avec un petit effet supplémentaire dans la stratégie thérapeutique. La tolérance fera que l'ASMR sera différent entre la monothérapie et l'association.

M. le P^r DUFOUR.- Pour moi, c'est cela.

M. Le D^r BINARD.- Nous y allons sur quoi ? Pouvons-nous préciser ? Votons-nous d'abord la monothérapie puis la chimiothérapie en association ? Cela me paraît compliqué de saucissonner des ASMR en fonction du taux de CPS compte tenu des incertitudes.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison, Aymeric. Patrick va s'exprimer. Je pensais que nous allions voter une première fois pour le SMR, monothérapie puis association à la chimiothérapie. Puis le niveau de CPS, nous n'en parlerons que dans la stratégie thérapeutique.

M. Le D^r BINARD.- Comme cela, cela me va.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est possible Patrick ?

M. le P^r DUFOUR.- Aymeric propose de séparer le vote complet. AMM, c'est monothérapie pour CPS supérieur à 20 ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Non, l'AMM, c'est bien CPS supérieur à 1. Le laboratoire revendique à partir de 20.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Patrick, vos discussions s'orientaient pour expliquer que la segmentation proposée par le laboratoire n'avait pas forcément de pertinence clinique et nous ne la reprenez pas.

[REDACTED], pour la HAS.- Je précise d'où nous partons. À la base, nous avons regroupé les cancers des voies ORL tout-venant. Puis, nous avons pris un grand sous-groupe de 85 % des patients qui ont le marqueur CPS supérieur ou égal à 1. 85 % de l'effectif de l'étude est censé être retenu par l'AMM. Puis le laboratoire veut redescendre en dessous et partir sur les 45 % des patients ayant le marqueur CPS au-delà de 20. C'est un sous-groupe d'un sous-groupe d'un sous-groupe. C'est pourquoi l'AMM n'a pas retenu le dernier sous-groupe. Elle a été accordée pour le CPS supérieur ou égal à 1, qui représente 85 % de la population de l'étude. Si nous descendons un peu, nous nous fragilisons un peu plus.

M. LE PRÉSIDENT.- Comme Patrick a l'air d'accord avec ce que je viens de formuler et ce que tu confirmerais, êtes-vous d'accord pour séparer les deux votes ASMR ? Nous ne parlerons que des CPS supérieurs à 1. Il y aurait un vote pour monothérapie et un vote pour chimiothérapie.

M. le P^r DUFOUR.- Le vote, c'est pour l'ASMR :

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr.

Ils demandent un ISP ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui.

M. le P^r DUFOUR.- Cela ne semble pas évident.

M. le P^r GUILLOT.- Pas du tout.

M^{me} le D^r DECOS.- Pas d'ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans la mesure où le SMR va être suffisant, nous pouvons voter en bloc pour monothérapie CPS supérieur à 1, ISP, SMR et ASMR. Nous n'avons pas discuté du niveau d'ASMR. Les revendiqués sont très élevés : II et III.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis pour III en monothérapie et IV en combinaison.

M. le P^r GUILLOT.- L'association en ITT a une survie globale meilleure que la monothérapie en ITT. Est-ce que cela ne contrebalance pas les ASMR ? Je trouve qu'ils ne sont pas très différents.

M. Le D^r BINARD.- Nous pourrions faire un vote global en association ou en monothérapie. Un ASMR à III pour l'ensemble paraît correct.

M. le P^r GUILLOT.- Ou IV.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous voulez les mettre au même niveau et considérer que le choix de l'un ou l'autre relève du choix clinique (masse tumorale), si vous faites une segmentation dans l'ASMR le même jour, cela peut vouloir dire qu'un est meilleur que l'autre.

M. LE PRÉSIDENT.- Je me réfère à ce que dit Patrick. Je ne modifie pas le jugement. Il dit que c'était essentiellement la tolérance qui faisait qu'il a baissait l'ASMR de l'association à la chimiothérapie par rapport à la monothérapie. Je veux bien faire un vote global mais c'était ton avis.

M. le P^r DUFOUR.- Oui, on ne peut pas mettre au même niveau en termes de tolérance les deux schémas.

M. le P^r GUILLOT.- Tu perds peut-être (je dis bien « peut-être » puisqu'il n'y a pas de comparaison) sur la survie globale en ITT.

M. le P^r DUFOUR.- Peut-être, mais en tolérance, il n'y a pas de peut-être.

M. le P^r GUILLOT.- Il n'y a pas de photo. Nous sommes d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Rien ne s'oppose à un vote séparé. Ensuite, nous verrons si nous sommes sur le même ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est à votre main. Vous décidez ce que vous mettez au vote.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis sensible à ce que dit Patrick. Cela correspond à l'ensemble des discussions à l'exception de ce que disait Bernard sur un vote global.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez segmenter et vous aurez peut-être la même note.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous y allons, dans l'ordre, pour faire plaisir à Élisabeth : ISP, SMR ASMR. Premier vote sur la monothérapie avec CPS supérieur à 1.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 19 voix

Pour un ISP : 1 voix

SMR important : 20 voix

ASMR III : 12 voix

ASMR IV : 8 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour l'annonce globale du vote, le médicament n'a pas d'ISP, une ASMR III et un SMR important. C'est par rapport au protocole EXTREME du groupe bras contrôle.

M. LE PRÉSIDENT.- Il était en monothérapie.

Nous passons au deuxième vote, qui est l'association à une chimiothérapie pour les tumeurs qui ont un CPS supérieur à 1 également.

Nous passons au vote : ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 20 voix

SMR important : 20 voix

ASMR III : 1 voix

ASMR IV : 19 voix

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- SMR important, ASMR IV et pas d'ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans la stratégie thérapeutique, en accord avec Patrick, il faudra voir comment nous abordons le problème du CPS dans la stratégie thérapeutique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS. Nous nous posons la question de l'adoption sur table ou le 3 juin. Comme les ASMR sont segmentées, nous pouvons adopter le 3 juin.

M. LE PRÉSIDENT.- Je préfère. Le libellé de la stratégie thérapeutique est important pour aborder le problème des CPS avec Patrick.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous faisons cela.