



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 avril 2022

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.

## 1. RYBREVANT – Examen – Inscription

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Serge et Sylvie sont les rapporteurs. Nous faisons d'abord le dossier de droit commun.

**Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.-** Il n'y a pas de déport sur ce dossier.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Si vous êtes d'accord, nous avons proposé de faire d'abord l'accès précoce.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Non, nous préférons faire le droit commun en premier.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** D'accord, il n'y a pas de souci.

Vous examinez la demande d'inscription de RYBREVANT, l'amivantamab en solution à diluer pour perfusion dans l'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine.

On est en deuxième ligne et plus. C'est un dossier qui va beaucoup ressembler à celui que vous venez de voir. L'amivantamab est un anticorps monoclonal bispécifique anti-EGFR et anti-MET. Il s'agit du premier traitement indiqué spécifiquement en cas de mutations par insertion dans l'exon 20 du gène de l'EGFR. Ce médicament est actuellement disponible en ATU de cohorte et a obtenu une AMM conditionnelle conditionnée au dépôt des résultats d'une étude de phase 3 qui n'est pas sur la même ligne de traitement, puisque l'étude de phase 3 est en première ligne et en association à la chimiothérapie, tandis que dans le dossier que nous évaluons, nous sommes en deuxième ligne après chimiothérapie.

Les données de ce dossier se basent principalement sur les résultats d'une des quatre cohortes de l'étude CHRYSALIS, qui est une étude de phase 1-2, non comparative, multicentrique. Dans cette cohorte, l'amivantamab a été donné en monothérapie chez 114 patients qui présentaient donc un cancer bronchique non à petites cellules avancé avec mutation EGFR par insertion dans l'exon 20 et qui étaient précédemment traités par chimiothérapie à base de sels de platine.

Le laboratoire nous a également versé une étude de comparaison indirecte entre les données de ces 114 patients et ceux d'une cohorte française issue de la base ESME. Je laisserai le soin à Madame Chevret de vous présenter les éléments méthodologiques de cette étude de comparaison indirecte.

Avant de céder la parole à Monsieur Kouzan, je tiens à vous préciser qu'il existe deux inhibiteurs de tyrosine kinase qui ont été spécifiquement développés pour le traitement de ce cancer avec cette mutation précise, qui sont en cours de développement, en cours d'étude, et qui sont actuellement disponibles en accès compassionnel en France. Ils entreront donc probablement dans votre discussion des traitements appropriés disponibles. Il s'agit du poziotinib et du mobocertinib, qui sont administrés par voie orale.

Pour le dossier de droit commun, nous avons reçu une contribution d'association de patients. Pour le dossier d'accès précoce, vous en verrez deux. Je cède la parole à nos rapporteurs.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Vous allez voir que c'est presque un copié-collé du dossier précédent. Il y a quelques différences, qui d'ailleurs sont importantes.

Tout à l'heure, nous avons parlé d'un sous-groupe de mutation KRAS. Là, nous parlons d'un sous-groupe de mutation EGFR. La mutation EGFR est la première mutation sur laquelle nous avons eu des médicaments historiquement disponibles. C'était le TARCEVA, dans les années 2000. Il se trouve qu'il y a un sous-groupe dont la mutation est une insertion au niveau de l'exon 20. Nous parlons de la petite partie bleue dans le camembert rouge, qui correspond donc aux mutations EGFR. À la différence du KRAS, l'EGFR est beaucoup plus fréquent chez les non-fumeurs. Il y a aussi d'ailleurs une prédominance asiatique nette. Il y a d'autres différences que nous allons voir sur la diapositive suivante.

Pour l'EGFR standard, actuellement, après une quinzaine d'années de développement, nous avons un standard qui s'appelle l'osimertinib, qui est le traitement de référence qui est l'un des rares à avoir montré un avantage de survie par rapport au comparateur qui était d'ailleurs un autre TKI. Ici, la mutation insertion exon 20 est rare. Elle n'est détectée que si l'on a une analyse par NGS. Cela veut dire que toutes ces années, nous ne la voyions pas parce que les analyses étaient la plupart du temps par PCR ou immunohistochimie et étaient dépendantes de la spécificité du marqueur, donc on ne trouvait que ce que l'on cherchait, alors que l'analyse NGS est une analyse qui fragmente tout et qui peut retrouver tout sur n'importe quel ADN tumoral.

Là, à la différence du dossier précédent, on sait que le pronostic est un peu plus mauvais puisqu'on a une médiane de survie à 24 mois versus 35 mois dans les autres mutations et versus 19 mois pour les cancers non mutés EGFR. Une autre différence par rapport au dossier précédent est que les mutations EGFR sont insensibles à l'immunothérapie.

Le standard actuel pour ces mutations exon 20, puisque les TKI standards ne marchent pas, est vraiment le traitement des années 1980-1990, c'est-à-dire le doublet platine ou la recommandation d'intégrer un essai clinique.

Nous allons voir un dossier qui est vraiment comme les autres, c'est-à-dire un dossier très précoce, des données d'une cohorte d'un essai de phase 1-2 monobras sans comparateur, en sachant qu'il y a eu une AMM conditionnelle et que l'essai de phase 3, qui est la base de la conditionnalité, compare en première ligne la chimiothérapie à la chimiothérapie plus l'adjonction de ce médicament. Les résultats sont attendus en 2023. Je ne me rappelle plus si c'est attendu pour le début ou la fin de l'année. J'ai l'impression que c'est plutôt vers la fin de l'année.

Les sujets concernés étaient donc les cancers du poumon métastatiques qui progressent après chimiothérapie par doublet platine.

Sur la diapositive suivante, je remets le paysage des traitements que l'on peut proposer à ce stade. C'est comme tout à l'heure. Quand on est en deuxième ligne en monochimiothérapie, on a un taux de réponse aux alentours de 10 %, 12 % ou 14 %, une durée de réponse de

quelques mois, une PFS dont la médiane est aux alentours de 3 ou 4 mois, un taux de patients sans progression à 1 an de 8 %, une médiane aux alentours de 9 mois et un taux de survie à 1 an de 30 % et 40 %.

C'est en contraste avec les cancers EGFR standards qui, sous les TKI, montrent un taux de réponse aux alentours de 70 % en première ligne, avec une médiane de survie aux alentours de 30 ou 35 mois. C'était juste historique. Les trois premiers médicaments n'ont jamais fait la preuve d'un allongement de survie du fait d'un taux de cross-over dans les études princeps qui était faramineux. Par contre, l'osimertinib avait montré un différentiel de taux de survie. Ceci n'a aucune importance pour le dossier qui nous concerne.

Sur la diapositive 6, vous voyez que c'est une cohorte parmi d'autres d'un essai de phase 1-2. C'était des patients qui avaient progressé sous chimiothérapie et qui avaient un ECOG favorable. Les métastases cérébrales devaient avoir été traitées sauf si elles étaient petites. Dans les patients inclus, on retrouve une prédominance d'Asiatiques et de non-fumeurs, ce qui est habituel pour la mutation EGFR.

Par contre, il y a un point important. Au moment où j'ai rédigé la slide je ne le savais pas, mais nous avons reçu la réponse ce matin. Quand on regarde l'ancienneté de la maladie, le délai diagnostic-traitement va de 1 ou 2 mois à 116 mois, donc presque 10 ans. Nous avons donc demandé à l'industriel de nous donner l'histogramme de répartition des patients pour savoir quelle était la proportion de gens qui avaient une maladie indolente. C'est sûr que les gens qui sont traités au bout d'un mois ne sont pas les mêmes que ceux qui sont traités au bout de dix ans. Nous avons reçu les résultats ce matin. Je vais vous les montrer.

C'est un point important. Il y a une proportion non négligeable de patients indolents. Ici, c'est un empilement de données individuelles avec la durée d'évolution. Les traits verticaux sont le nombre de mois. Le premier trait, c'est 20 mois, donc presque 2 ans, et le dernier trait, c'est 10 ans. On voit que la moitié des gens ont plus de 2 ans d'évolution, donc il y a quand même une proportion non négligeable de patients « indolents ».

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Est-ce entre le diagnostic et la première dose de ce médicament ou de traitement ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** C'est le délai avant la première dose des traitements. Nous avons demandé le délai avant la première dose d'amivantamab, mais nous ne les avons pas eu. C'est un facteur à prendre en compte.

Revenons sur la diapositive 6.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Ce sont les mutés ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Non. Pour les patients inclus dans cet essai, dans cette cohorte D dont on nous fournit les résultats de phase 1-2, c'est le détail de la durée de la maladie avant le début du traitement. Il y a quand même des patients, au moins la moitié, qui durent plus de 2 ans. Ce ne sont pas du tout les mêmes malades, donc là il y a une hétérogénéité majeure en ce qui concerne l'agressivité de la maladie.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Par contre, je crois que c'est bien le délai entre le diagnostic initial avec exon 20 EGFR muté et la première dose d'amivantamab.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Ah, d'accord. Ce n'est donc pas du tout la même chose si l'on reçoit l'amivantamab deux mois après le diagnostic d'une métastase et dix ans après. C'est clair qu'il y a une fraction d'indolence non négligeable.

Si je reviens sur les résultats, en fait c'est « marrant », mais c'est exactement le même taux de réponse que le dossier précédent. C'est 37 %. Y avait-il quelques réponses complètes ? Je ne sais plus. Par contre, il y avait une différence entre l'évaluation par l'investigateur et l'industriel, et le taux retenu par l'EMA est de 37 %. Il y a aussi ici un item qui s'appelle « taux de bénéfice clinique ». Vus les délais d'évaluation qui étaient de 2 à 3 mois, cela n'a aucune pertinence, d'autant plus si vous avez des patients qui évoluent depuis 10 ans, ce qui revient à évaluer une stabilité à 10 ans plus 2 mois. Franchement, on peut oublier cet item.

Pour la durée de la réponse, je demanderai l'aide de Sylvie, mais il y a un taux de censure de 50 %. Le fait d'avoir une médiane à 10-12 mois avec un taux de censure de 50 % veut dire que l'on aligne ceux qui manquent sur les chiffres. Non ? Ce n'est pas du tout cela. Sylvie, peux-tu nous dire quelle est l'influence du taux de censure sur la validité de ces chiffres ? Elle parlera après. D'accord.

Là, c'est pareil pour la médiane de survie. Il y a une médiane de 22 mois alors que la médiane de suivi est de 12 mois. Je ne comprends pas comment l'on peut avoir une médiane de survie de 22 mois alors que la médiane de suivi est de 12 mois.

Il y a une comparaison indirecte. C'est la même méthodologie. C'est la cohorte ESME dont nous parlions tout à l'heure, ce sont des données rétrospectives. Les appariements sont faits en fonction des caractéristiques des patients amivantamab, mais comme pour la précédente, il y a une comparabilité non stricte, même si les courbes suggèrent un avantage par rapport à la chimiothérapie.

J'ai oublié de dire d'entrée de jeu que c'est un anticorps administré par voie intraveineuse et qui, à l'inverse des TKI qui sont de petites molécules per os, se fixe à l'intérieur de la membrane cellulaire. Hormis le fait qu'il a cette particularité, il a aussi une double action. Il se fixe à la fois sur l'EGFR et sur le MET, ce qui fait qu'il y a à la fois des effets secondaires de type TKI EGFR, c'est-à-dire des effets au niveau de la peau, des diarrhées, des problèmes de périonyxis, des éruptions cutanées et de temps en temps des fibroses interstitielles, mais il y a aussi des effets anti-MET, c'est-à-dire hypoalbuminémie, œdème périphérique.

Cette tolérance est évaluée sur un très faible nombre de patients. Des conclusions robustes sont donc bien sûr impossibles. Je peux juste dire, comme pour le dossier précédent, que la toxicité semble gérable même si elle n'est pas négligeable.

Je vais vous remonter la diapositive que je vous avais montrée tout à l'heure, qui était un peu une comparabilité des taux de réponse de tous les traitements ciblés dans les cancers du poumon. Le médicament dont nous parlons n'est pas le sotorasib, qui était l'avant-dernier dans la colonne. C'est l'amivantamab. Le taux de réponse est à peu près identique. Il se situe dans la partie inférieure de la fourchette des taux de réponse par rapport aux autres TKI, mais

je ferai la même remarque que pour le médicament précédent, c'est-à-dire qu'un taux de réponse de 40 % ne préjuge pas de l'efficacité, puisque c'était le taux de réponse que nous avons vu pour un médicament anti-ALK, l'alectinib, qui a montré par la suite une comparabilité correcte vis-à-vis d'un comparateur reconnu.

La diapositive suivante sera celle de conclusion. Le taux de 37 % est l'un des plus faibles des dossiers d'accès précoce que nous ayons vus en ce qui concerne les traitements ciblés du poumon. Il y a des précédents, avec l'alectinib, et cela ne préjuge donc pas du positionnement final et de l'intérêt de la molécule par rapport aux comparateurs. Pour moi, et Sylvie corrigée ensuite, le taux de censure est élevé et je me demande si les éléments de réponse tumorale en ce qui concerne la durée de réponse et la survie sont encore moins robustes que ce à quoi on s'attendrait.

Il y a une proportion d'indolents. J'ai ajouté ce matin en bleu le fait que le pourcentage d'indolents est non négligeable. Nous avons reçu également des réponses en ce qui concerne les métastases cérébrales. C'est-à-dire que 32 % des patients qui avaient des métastases préexistantes ont progressé, et à peu près 6 % à 7 % des patients qui n'avaient pas de métastases ont progressé. Cela veut dire que la pénétration au niveau du système nerveux central est probablement médiocre. D'ailleurs, comme c'est un anticorps, ce n'est pas étonnant.

Tous ces questionnements sont à mettre en regard des taux de réponse et des taux de survie des cancers en monochimiothérapie de deuxième ligne, qui sont mauvais. Par contre, ici, il y a d'autres molécules dans le pipeline. Il y a d'autres molécules en accès compassionnel, mais je pose la question. Jusqu'à quand ?

S'agissant de ma proposition de valorisation, pour être cohérent en ce qui concerne le droit commun, ce serait un SMR faible et une ASMR V. Peut-être que nous parlerons de l'accès précoce lors de la session suivante. Pour en revenir à ma proposition personnelle, elle est d'attribuer un SMR faible et une ASMR V, comme les autres médicaments dont nous avons vu des résultats à ce stade de développement.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Sylvie ?

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Indépendamment du type de cancer de ces malades, il y a quelques petites différences quand même avec le dossier précédent, à la fois sur l'essai et sur la comparaison indirecte qui est présentée.

D'abord, j'ai trouvé l'essai très compliqué à comprendre parce qu'il y a plein de cohortes et ils présentent des résultats sur la phase 1, la recherche de dose, puis la deuxième partie. Vous ne l'avez pas dit, ou alors je ne l'ai pas entendu, mais la dose dépend du poids du malade, ce qui fait qu'après ils donnent des estimations de la réponse en fonction de la dose, de la partie 1, de la partie 2.

Par conséquent, pour moi, même s'ils présentent un taux de réponse à plus de 30 % globalement sur un sous-groupe de malades, il est présenté également des résultats qui sont un peu moins bons puisque j'ai trouvé des taux de 19 % à la dose de 1 400 milligrammes, ou même de 20 % à la dose de 1 050 milligrammes. Ces taux sont estimés bien sûr sur de petits

échantillons de 24 et 26 sujets. Puisque c'était un essai de phase 1-2, il y a quand même eu une évaluation de la réponse.

Tout cela pour dire qu'il y a une grande incertitude sur l'estimation du taux de réponse. J'ai même trouvé un taux de 43 % basé sur l'évaluation du comité indépendant de mars 2021 sur la deuxième partie. J'ai donc trouvé qu'il y avait une grande incertitude sur ce taux de réponse, qui est d'ailleurs bien décrite dans les essais de phase 2, et bien sûr sur des échantillons de petite taille.

Concernant les questions que tu m'as posées sur la durée de réponse et les courbes de survie, comme la médiane de suivi est faible, on le voit bien avec les effectifs présentés sur les courbes, au fur et à mesure que l'on avance dans le temps, le nombre de sujets encore exposés aux événements est faible, essentiellement parce qu'ils ont présenté l'événement. Si tu perds la réponse, si tu progresses ou si tu décèdes, tu n'es plus à risque. Le fait que la médiane de PFS ou de durée de réponse ne soit pas la même que celle du suivi ne me pose pas de problème particulier. Je pense simplement que quand on regarde les courbes de PFS ou d'OS, on voit bien que de toute façon, avec un suivi médian de 8 mois, il ne reste plus beaucoup de malades. Il ne reste plus qu'une trentaine de malades vivants à 1 an environ, je crois.

Après, ce sont les mêmes écueils que les essais non comparatifs. Est-ce que l'évolution de ces malades est liée au traitement ? Y a-t-il une part d'évolution naturelle ou d'observation liée aux différents effets d'observation ou à l'effet placebo ? Je ne le sais pas.

Sur la deuxième partie, c'est toujours à partir de la base ESME d'Unicancer. C'est toujours fait par IQVIA, mais de façon différente. Ils n'ont pas du tout utilisé la même méthode que précédemment, ce qui va me permettre de vous expliquer ce qu'ils ont fait. Là, ils ont utilisé les données individuelles de la cohorte ESME, alors que précédemment ils n'avaient utilisé que des données agrégées. Peut-être que ce n'était pas le même prix.

Cela a des répercussions sur les méthodes utilisées, puisque comme ils ont des données individuelles, ils vont pouvoir estimer un score de propension individuel pour chaque sujet en fonction de leurs covariables pronostiques. A priori, cela permet une meilleure prise en compte de ces facteurs de confusion. Là, honnêtement, ils font énormément d'analyses. Pour ceux qui ont envie d'apprendre ce que c'est, je vous conseille de lire leur rapport. Ils estiment l'effet du traitement soit chez les traités, c'est-à-dire en se demandant ce que seraient devenus les traités si on ne les avait pas traités, soit chez les non-traités, en se demandant ce que seraient devenus les malades non traités si on leur avait donné le traitement, soit sur une population mixte qui mélange les malades de l'essai et les malades de la cohorte, soit sur la population équilibrée, ce que l'on appelle les poids d'équilibre, qui est une population hétérogène. C'est celle qui correspond à la population qui a des caractéristiques communes entre l'essai et la cohorte.

J'ai trouvé étonnant qu'ils nous présentent tous ces résultats sans se poser la question princeps de savoir laquelle les intéresse vraiment. Est-ce de répondre à l'effet du traitement chez ceux qui ont reçu le traitement pour savoir ce qu'ils seraient devenus s'ils ne l'avaient pas été, ou pas ?

Après, les mêmes questions se posent. Quelle variable pronostique vais-je prendre en compte dans le modèle pour pouvoir rendre les groupes comparables sur ces facteurs pronostiques pour m'assurer que si je vois apparaître une différence sur la survie ou la PFS elle soit liée à la différence de traitement et non pas à des problèmes de différence de malades, en termes pronostiques ?

Là, ils ont retenu 8 co-variables dans le modèle, qui sont le nombre de lignes antérieures, les métastases cérébrales, les métastases hépatiques, l'âge au début du traitement — et non pas la date de diagnostic —, le nombre de localisations métastatiques, le sexe, le statut tabagique et le score ECOG. Ils ont fait encore des modèles avec 3 ou 5 variables. Il y a encore une imputation des ECOG manquants, puisque manifestement dans cette base ESME il y a beaucoup de données manquantes sur l'ECOG.

Enfin, ce qui m'a principalement gênée, c'est qu'ils nous montrent des différences moyennes standardisées, qui est la façon de quantifier les différences moyennes entre groupes sur ces facteurs pronostiques, après pondération, qui restent très élevées. Il y a notamment 30 % en termes d'unités d'écart-type de différence sur le nombre de lignes antérieures au traitement, 37 % de différence sur les métastases hépatiques. Ce n'est pas grave, ils continuent quand même à faire les analyses, donc c'est comme si vous faisiez un modèle de Cox qui n'est pas valide et que vous présentiez quand même les résultats sans trop d'explication. De ce fait, c'est un peu problématique.

Enfin, j'ai oublié de le dire, la cohorte ESME — et la ils la décrivent mieux que dans le dossier précédent — est issue de dossiers médicaux électroniques, des données de malades hospitalisés, avec des données du PMSI. En fait, la sélection des malades sur les critères pour ressembler à l'essai est basée sur les diagnostics CIM-10 du dossier médical. Ils nous donnent les codes donc j'ai été regarder ce que c'était. Il y a le cancer métastatique du poumon, mais aussi des tumeurs malignes à localisation contiguë des organes respiratoires et intrathoraciques, des tumeurs malignes de siège mal défini de l'appareil respiratoire, qui peuvent inclure des tumeurs OBL. Il y a aussi des tumeurs à évolution imprévisible ou inconnue de la trachée, des bronches ou des poumons, et des tumeurs à évolution imprévisible ou inconnue de l'appareil respiratoire, sans précision.

Il est à noter que dans le rapport, ils parlent de tumeur de l'oreille moyenne, ce qui me semble être une erreur de frappe.

Concernant la pertinence de la population externe, on parle souvent du contrôle des biais de confusion, mais je trouve que la définition même des malades que l'on prend est importante. La deuxième raison pour laquelle je trouve que la comparaison externe pose question, c'est le choix de cette population sur ces critères CIM-10. Je ne sais pas ce qu'en pense Serge.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Est-ce un premier niveau d'extraction à partir duquel on va voir les dossiers, ou s'agit-il d'emblée des patients qui sont inclus dans l'étude ?

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Ils le présentent comme les critères qui leur ont permis de sélectionner les patients entre autres, puisqu'après il y a d'autres critères.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Ce que je veux dire, c'est que pour pouvoir les récupérer, tu procèdes de manière large sur la base de données, et ensuite tu vas au dossier et tu récupères les dossiers, en deux étapes.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Je ne suis pas sûre, puisqu'ils nous disent qu'ils ont été sélectionnés à partir de cette cohorte et ils disent « elle est issue des dossiers médicaux électroniques et des dossiers de malades hospitalisés sélectionnés à partir du PMSI ». Je ne sais pas dans quelle mesure ils retournent aux dossiers médicaux, si c'est la question, pour chacun de ces malades inclus. Quand tu vas sur leur site, ils disent que c'est une plateforme qui est alimentée. Ce qui m'a étonnée, c'est que dans le dossier précédent c'était très peu décrit.

J'attire aussi votre attention sur ce que l'on appelle des données externes, des données observationnelles des cohortes, des registres. Parfois, il y a un doux mélange de données de sources très différentes, comme cela m'a l'air d'être le cas ici.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Jean-Pierre ?

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** La contribution en droit commun est celle de l'association « De l'Air ! ». Nous les retrouverons ensuite. Elle part du principe que l'insertion de l'exon chez les EGFR est une maladie rare, représentant 1 % des cas, et qu'il y a un problème de diagnostic par le séquençage de nouvelle génération.

S'il y a l'insertion de l'exon, l'immunothérapie n'est pas assez efficace et la chimiothérapie est le plus souvent inefficace. Ils attendent évidemment beaucoup, à la fois en termes de qualité de vie et d'espérance de vie, de la nouvelle thérapie ciblée. Ils soulignent qu'en deuxième ligne après échec de la chimiothérapie, il existe deux voies thérapeutiques : un inhibiteur spécifique per os, le mobocertinib, qui est actuellement disponible en accès précoce, et la molécule intraveineuse que nous regardons aujourd'hui, l'amivantamab.

Il n'y a pas d'étude comparant le mobocertinib et l'amivantamab, mais la mise à disposition de ces deux molécules est un progrès majeur pour la prise en charge de cette tumeur rare, en impasse thérapeutique.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Clémence ?

**Clémence Basse, membre de la CT.-** Je voulais refaire un commentaire. Dans les patients avec un cancer du poumon métastatique, il y a donc les mutations EGFR dans environ 13 % des cas. Souvent, on parle des mutations ciblables, et ce n'est pas ce dont nous parlons aujourd'hui. Les mutations classiques sont L858R et la délétion de l'exon 19, qui sont les mutations classiques qui sont ciblables par les TKI de l'EGFR de première et deuxième génération, puis avec l'arrivée de ceux de troisième génération en cas de mutation de résistance T790M. Bref, tout cela pour dire que sous anti-EGFR, comme sous toute thérapie ciblée, il y a souvent des mutations de résistance.

La mutation dont nous parlons aujourd'hui est un sous-groupe de ces patients avec une mutation de l'EGFR. C'est l'insertion de l'exon 20. C'est une mutation qui jusqu'à aujourd'hui était considérée comme non ciblable. Ces patients ont une altération de l'EGFR, donc comme

Serge l'a bien précisé, ce sont des patients qui ne répondent pas à l'immunothérapie et qui n'ont donc pas accès à l'immunothérapie, et ce sont des patients qui n'ont pas accès à des thérapies ciblées et qui sont donc sous chimiothérapie d'emblée, première ligne, puis deuxième ligne.

Avec l'arrivée de l'amivantamab, qui propose une thérapie malgré tout innovante, et nous en parlerons après, nous avons un anticorps injectable anti-EGFR pour cibler l'insertion de l'exon 20 et anti-MET, ce qui est quand même intéressant. C'est donc bispécifique. C'est la première fois que nous avons une thérapie ciblée, en quelque sorte, un anticorps intraveineux pour les patients qui ont cette mutation rare par insertion de l'exon 20 de l'EGFR.

Je fais juste une petite parenthèse. Je vous ai parlé en tout premier des mutations classiques où, lorsqu'il y a de la résistance, il peut aussi y avoir une mutation activation de MET, qui est une forme de mutation de résistance. Il faut savoir qu'aujourd'hui sont en développement des essais cliniques pour l'amivantamab, non seulement dans cette mutation rare par insertion de l'exon 20 comme nous en discutons aujourd'hui, mais aussi dans les mutations classiques lorsqu'elles sont sous progression sous TKI de l'EGFR connu.

Il y a aussi des cohortes pour les patients qui ne sont pas mutés EGFR, qui ont un cancer du poumon non muté EGFR, à qui l'on propose l'amivantamab parce qu'il semblerait qu'il y ait quand même une efficacité intéressante, en tout cas j'imagine pour le laboratoire s'il développe la molécule à la fois dans les mutations classiques et chez les patients non mutés.

Je reviens à notre population d'intérêt aujourd'hui, les patients avec insertion de l'exon 20. Je voulais juste dire qu'un taux de réponse de 37 % et 3 réponses complètes - j'ai vérifié dans le papier -, et malgré tout chez les patients mutés qui n'ont pas accès à l'immunothérapie et qui n'ont pas eu accès à une thérapie ciblée jusqu'à aujourd'hui, ce sont quand même des résultats évidemment encourageants, et du coup je comprends la démarche de l'association de patients.

Je voulais parler des comparateurs, le poziotinib et le mobocertinib. Certes, ce sont aussi des médicaments proposés dans les insertions de l'exon 20 et dans d'autres mutations, notamment de HER2. En tout cas, il y a malgré tout une forte toxicité digestive. Je ne sais pas si je peux parler de pratique ici, mais pourquoi pas, vu que j'ai cette expérience. Le mobocertinib et le poziotinib sont très difficiles à manier, même si ce sont des comprimés. Il est très dur de faire passer ces traitements plus de quinze jours ou un mois, dans mon expérience. Les patients ont de fortes diarrhées et de fortes toxicités digestives.

Il est vrai que j'ai eu la chance de pouvoir administrer l'amivantamab chez des patients depuis deux ans dans la structure où je travaille. Les patients sont toujours sous traitement, avec une toxicité très acceptable. C'est vrai que deux ans sous traitement chez les patients qui ont une mutation qui n'était pas ciblable jusqu'alors, c'est toujours impressionnant quand on est clinicien et qu'on a les patients devant soi.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Pour que nous soyons équitables j'aimerais savoir, si on le peut, combien il y a de patients actuellement en ATU dans cette situation-là.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Sous amivantamab ?

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Oui.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Je crois que ce sont 39 patients. Je vais vérifier, mais je crois que c'est cela.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** C'est lié à la rareté ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Oui.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** J'ai une autre question. Comment se fait le diagnostic ? Y a-t-il plusieurs étapes ou faut-il faire systématiquement le NGS d'emblée et est-ce quelque chose qui se fait systématiquement chez tous les patients ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** C'est une bonne question parce qu'actuellement, la réponse est non. On ne le fait pas partout. C'est assez hétérogène. D'ailleurs, ces deux dernières années, il y a une baisse du nombre de recherches mutationnelles par NGS qui sont faites. Je ne connais pas bien les détails, mais les modalités de remboursement ont changé. C'est-à-dire que ce n'est plus le laboratoire qui le fait qui est remboursé, mais c'est le demandeur. Cela a entraîné une diminution du nombre de NGS qui sont faits, mais très clairement, si l'on ne fait pas le NGS, on passe à côté.

**Jean-Christophe Lega, membre de la CT.-** J'ai une question pour Sylvie. Tu as clairement dit qu'il y avait beaucoup de comparaisons et d'estimations qui avaient été produites. Vois-tu cela comme une analyse de sensibilité sur la robustesse des estimations ou plutôt comme un risque d'inflation du risque de type 1 ?

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Cela dépend de la façon dont ils racontent l'histoire. Là, ils nous disent tout ce qu'ils ont fait, plutôt que de dire « je veux faire cela, et après je vais présenter des analyses de sensibilité à cette étude ». Là, je trouve qu'il y a un flou sur l'objectif de tous ces poids qui ont été calculés. Je ne vous l'ai pas dit, mais pour chaque poids, ils l'ont fait aussi avec ou sans standardisation. On peut espérer que c'est fait dans l'objectif de vérifier la stabilité de leurs résultats, mais je dirais que c'est présenté quand même de façon peu hiérarchisée.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Il y a une question qui me taraude. C'est de savoir si dans le niveau d'incertitude et de faiblesse de ces dossiers, nous sommes dans le même niveau que celui que nous venons d'évaluer précédemment ou si nous sommes dans un dossier encore plus faible que le précédent.

D'abord, il y a le premier problème, celui du NGS. C'est le problème du diagnostic. Nous avons dit qu'il y avait des inhibiteurs de tyrosine kinase, mais vous avez dit que ce n'était pas de vrais comparateurs dans cet élément-là. Ce qui m'a un peu gêné et frappé, mais peut-être que nous ne l'avons pas dans l'autre dossier, c'est le taux d'indolence que nous avons dans ce groupe de patients, qui vient en rajouter une couche. Après, tout le reste, c'est le même niveau d'incertitude sur la méthodologie et les divers aspects.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Il y a peut-être un nombre de malades plus faible ici, avec un suivi plus court, il me semble.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Oui, avec une maladie probablement plus rare.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Personnellement, je vois surtout comme différence le taux d'indolence, mais le problème est que pour le médicament précédent, nous n'avions pas cette donnée.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Julien ?

**Julien Peron, membre de la CT.-** J'ai une question sur le plan de développement. J'ai compris que la phase 3 qui était attendue était en première ligne, et donc en association avec la chimiothérapie. Y a-t-il quand même un plan de développement en monothérapie ? Y aura-t-il des données en plus attendues sur le traitement en monothérapie, ou s'agit-il des données finales pour l'évaluation de l'efficacité du traitement en monothérapie ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** À ma connaissance, il n'y a pas de développement en monothérapie.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Après, c'est une AMM conditionnelle. Je pense que nous sommes actuellement à peu près dans le même niveau que dans le premier dossier, mais plus faible à mon avis, donc la discussion se situe entre le SMR conditionnel faible avec ASMR V et le SMR insuffisant. Je crois qu'il faut que nous votions sur cette proposition. Je vous propose de voter entre un SMR insuffisant ou suffisant. Si nous votons pour un SMR suffisant, à ce moment-là c'est le SMR conditionnel faible comme le précédent. Cela vous convient-il ?

Claire ?

**Claire Brotons, pour la HAS.-** Je fais juste une précision. Dans la conditionnalité, il faut qu'il y ait un plan de développement adapté. Du coup, considérez-vous que cette étude en première ligne et en association répondra à vos incertitudes actuelles pour pouvoir faire le conditionnel ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Oui et non. On ne peut dire ni oui à 100 %, ni non à 100 %.

**Un Chef de Projet pour la HAS.-** En tout cas, elle ne sera pas en monothérapie. C'est en association avec la chimiothérapie.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** C'est un point supplémentaire qu'il faut ajouter à ce dossier. Nous votons entre un SMR suffisant et un SMR insuffisant.

*(Il est procédé au vote.)*

**Claire Brotons, pour la HAS.-** Nous avons 7 voix pour un SMR suffisant, 11 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention. C'est donc un SMR insuffisant.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Comment est-ce que cela se passe pour l'accès précoce ? Est-ce que nous ne le regardons pas ? Si ? Nous regardons l'accès précoce. Je pense que la discussion va se situer au niveau du traitement innovant et/ou des comparateurs ou des traitements appropriés. Allons-y.