



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 avril 2023

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. Examen réévaluation SMR et ASMR : RYBREVANT 350 mg (CBNPC) - (EGFR) (amivantamab) (CT-20128) JANSSEN-CILAG

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On va passer à RYBREVANT dans le cancer bronchique non à petites cellules dans le cadre de la réévaluation. La chef de projet va présenter le dossier. Serge Kouzan et Sylvie Chevret sont les rapporteurs. Il y a deux contributions d'association, De l'Air et Patients en Réseau.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous réévaluerez RYBREVANT 350 mg à base d'amivantamab administré par voie intraveineuse chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé avec mutation activatrice EGFR par insertion dans l'exon 20 après échec d'un traitement à base de sels de platine.

Cette demande de réévaluation à la demande du laboratoire concerne l'inscription de cette indication sur la liste des spécialités agrégées à l'usage des collectivités. En décembre 2021, RYBREVANT a obtenu une AMM conditionnelle conditionnée au dépôt des résultats de l'étude PAPILLON, étude de phase III comparative en première ligne et non en seconde ligne comme l'indication de l'AMM.

À noter que RYBREVANT a déjà été évalué par la commission :

- En avril 2022 dans le cadre d'une demande d'accès précoce post-AMM pour laquelle le collège avait autorisé la demande, malgré un avis défavorable de la commission pour cause de la mise en œuvre du traitement qui pouvait être différée suite à une majorité de patients avec une forme indolente.
- En juin 2022 dans le cadre d'une demande d'inscription dans le droit commun pour laquelle la commission avait octroyé un SMR insuffisant faute d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi.

Aujourd'hui, le laboratoire revendique un SMR modéré et une SMR V dans la stratégie thérapeutique. Le laboratoire a également soumis une demande de renouvellement d'accès précoce, actuellement en instruction.

L'examen de l'inscription reposait sur un dossier très précoce avec des données d'une cohorte de phase I/II nommé CHRYSALIS, étude mono-bras non comparative étudiant l'amivantamab en monothérapie chez 114 patients. La qualité de vie n'a pas été évaluée au cours de cette étude. Le laboratoire avait aussi déposé une comparaison indirecte qui, compte tenu des nombreuses limites méthodologiques, n'avait pas permis de tirer de conclusions.

Compte tenu :

- Du design mono-bras, de l'absence de données comparatives du niveau de preuve acceptable, du faible niveau de patients, de l'impossibilité d'interpréter les résultats de survie sans progression et de survie globale ;
- De la proportion significative de patients avec une forme indolente, du nombre de l'incidence élevée des effets indésirables de grade 3 et des résultats de l'étude PAPILLON qui sont dans

Commission de Transparence

Examen réévaluation SMR et ASMR : RYBREVANT 350 mg (CBNPC) - (EGFR) (amivantamab) (CT-20128) JANSSEN-CILAG

une indication différente de celle examinée ;

La commission avait donné un avis défavorable à la prise en charge de RYBREVANT par la solidarité nationale.

Aujourd'hui, le laboratoire revient avec de nouvelles données. Ils ont déposé les données finales de la période d'ATU, les données mises à jour de survie globale de l'étude CHRYSALYS, analyse non prévue au protocole et menée uniquement dans le cadre de cette réévaluation. Ils ont également fourni une nouvelle comparaison indirecte, l'étude CATERPILLAR.

Je passe la parole au Docteur Kouzan et au Professeur Sylvie Chevret qui ont expertisé le dossier. Les contributions aux patients seront présentées après. Merci.

M. le D^r KOUZAN.- Merci. Bonjour à tout le monde. On parle d'une faible proportion des mutations EGFR au sein du groupe des cancers du poumon, dont la fréquence des mutations EGFR diffère selon qu'on est fumeur ou pas fumeur. En tout état de cause, la mutation qui concerne l'insertion au niveau de l'exon 20 est très minoritaire et concerne une centaine de cas en France.

Je vais détailler quelques caractéristiques de cette mutation. C'est une mutation qui fait que la poche d'activité dans laquelle les inhibiteurs des tyrosines kinases s'insèrent et du fait de la mutation « fermée », stériquement très modifié, il y a une résistance innée au TKI habituel. Actuellement, l'osimertinib, un TKI de troisième génération, est le traitement de référence de première ligne des mutations EGFR standards. C'est une forme rare, une centaine de cas en France. Elle n'est détectée que si on fait une analyse par la technique du NG. Les autres analyses histochimiques, etc., ne permettent pas de diagnostiquer cette mutation. Ce qui veut dire qu'historiquement, le diagnostic a été fait ces dernières années et pas du tout il y a une quinzaine d'années au moment où l'on a commencé à s'intéresser aux mutations EGFR et à l'activité que pouvaient avoir des TKI.

Ce cancer a un pronostic plus mauvais que celui des cancers mutés communs au niveau de l'EGFR. La médiane de survie est entre 20 et 24 mois, à comparer à 35 mois sur des mutations communes de l'EGFR et 19 mois chez les cancers non mutés EGFR. De même, la PFS est moins bonne puisque c'est sept mois versus 18 mois pour les autres mutations EGFR. Cela se rapproche des cinq mois des cancers standards.

Maintenant, c'est une donnée qui n'est pas encore suffisamment robuste pour être intégrée, une commutation au niveau TP53 peut modifier beaucoup le pronostic de la mutation EGFR insertion 20 et peut modifier la sensibilité à l'immunothérapie, mais ce sont des données trop récentes pour être prises en compte actuellement. J'y reviendrai parce que Sylvie va le mentionner dans sa comparaison indirecte. En tout état de cause, en général, les EGFR mutation insertion 20 sont insensibles, comme les autres mutations EGFR, à l'immunothérapie. Le traitement standard est actuellement un traitement historiquement médiocre du doublet platine. Dans les recommandations, on conseille d'intégrer un essai clinique.

L'amivantamab est un anticorps monoclonal, au contraire des TKI standards, qui sont des petites molécules. Il va s'accrocher sur le récepteur extracellulaire. Il est administré en perfusion intraveineuse et il a une double action, à la fois sur l'EGFR et sur le MET, ce qui explique son profil iatrogène. Il a bénéficié d'une AMM conditionnelle en deuxième ligne, à condition que l'on ait les résultats de l'essai en cours en première ligne, c'est-à-dire chimiothérapie versus chimiothérapie associée à cet anticorps. Quand on regarde *clinicaltrials.gov*, les premiers résultats seront plutôt début 2024 que fin 2023, d'après ce qu'on peut lire dans cette base de données.

Nous avons vu le dossier l'année dernière. C'était un dossier habituel de tous ces dossiers hyper

précoces de phase I/II avec une cohorte sur cinq ou six, un essai mono-bras sans aucun comparateur. Il y a 114 patients. Il y avait des métastases cérébrales dans un quart des cas. La typologie sur le plan démographique était habituelle à ceux des EGFR, c'est-à-dire un nombre d'Asiatiques, une prédominance de non-fumeurs. Ce qui était assez notable, c'est qu'un certain nombre de patients avaient un intervalle entre le premier diagnostic et le traitement considéré qui pouvait dater de 10 ans auparavant, donc se posait la question de l'indolence intrinsèque de cette pathologie.

Les résultats montraient un taux de réponse à 37 %, dans la fourchette plutôt basse des TKI dans la cancérologie pulmonaire. Je passe sur le taux de bénéfice clinique qui, en l'occurrence, était sans aucune pertinence parce qu'il y avait un délai court d'évaluation. Dire qu'il y a un bénéfice à quatre mois, cela ne veut rien dire pour une pathologie de ce genre-là. La durée de la réponse était entre 10 et 12 mois, mais il y avait un taux de censure assez important lié à la précocité de l'examen des données. La médiane de survie était aux alentours de 22 mois, avec une médiane de suivi plus courte que la médiane rencontrée, avec un taux de censure à 65 %. La cohorte indirecte était étiquetée de méthodologies médiocres.

L'accès précoce avait été refusé par un vote assez serré, 9 contre 7, mais autorisé par le Collège. On retrouvait la même partition des votes en ce qui concerne le SMR qui avait été étiqueté insuffisant. Je dois dire, puisque c'est moi qui avais présenté les données, que l'influence de la proportion de patients qui avaient une longue durée a été assez déterminante dans ce vote.

Qu'est-ce qu'on nous fournit cette année ? C'est une actualisation de quelques données de suivi. Le suivi est plus long. Je pense qu'il est de 20 mois, 25 mois. Cela médiane confirme que les chiffres qui avaient été montrés l'année dernière, mais sur un suivi plus long, avec un taux de censure qui a diminué, pour la survie, c'est passé de 65 à 50 %, la médiane de durée de la réponse, ce sont les mêmes chiffres, 10 ou 12 mois.

En ce qui concerne les métastases cérébrales pour lesquelles on n'avait aucune donnée l'année dernière, cela montre que le médicament a une pénétration imparfaite au niveau du système nerveux central, des métastases apparaissent dans certains cas, des progressions dans d'autres cas. Il y a aussi un taux de réponse de 40 %. Je l'ai vu dans d'autres études qui n'étaient pas mentionnées dans le dossier soumis par l'industriel.

Il y a une nouvelle comparaison indirecte. Et là, je laisse la parole à Sylvie Chevet.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS. - La nouvelle comparaison indirecte a été mise en place par le laboratoire par rapport à des données individuelles issues de patients de 21 centres dans sept pays européens. Ils ont récupéré des données entre janvier 2011 et juillet 2020. La première limite de cette comparaison indirecte, c'est la pertinence clinique des contrôles externes, notamment parce que les traitements qu'ils ont reçus ne sont pas du tout décrits. Je me suis demandé si la prise en charge de ce type de malades depuis janvier 2011 jusqu'à juillet 2020 pouvait être considérée comme identique à celle des malades de l'essai.

La deuxième chose, pour prendre en compte les facteurs de confusion à travers un score de propension qu'ils estiment et sur lequel ils vont faire une pondération inverse pour équilibrer les groupes, ils ont pris en compte neuf facteurs de confusion qui ont été mesurés dans les deux côtés, dans l'essai CHRYSALIS et dans la cohorte. Ils n'ont pas pris en compte les variables qui n'étaient enseignées que dans une étude, comme la mutation TP53 dont tu viens de parler, le stade du PD-L1, la chirurgie, l'insuffisance hépatique. Ils n'ont pas pris en compte d'autres facteurs en expliquant que cela favorisait un déséquilibre, ce qui me semble une justification étrange, notamment le statut tabagique, le stade de diagnostic et le sexe. Cela laisse supposer que quand on les prend en compte, on n'arrive pas à équilibrer les groupes, ce qui me laisse penser que sur ces facteurs, il pouvait y avoir des déséquilibres.

importants.

Sur les facteurs qu'ils ont inclus, la distribution du score, au début, sur les deux bases réunies, montre que plus de 15 % des malades du groupe contrôle n'avaient aucune chance de recevoir le traitement. Une des hypothèses nécessaires à la validité de ces approches, c'est le fait qu'il y a un support commun qui va sûrement conduire à des poids extrêmes pour une partie des malades.

Ils ont quatre critères de jugement qui ne sont pas hiérarchisés : le taux de réponse global, la survie globale, la survie sans progression et la durée jusqu'au prochain traitement. Ils ont privilégié, comme *estimands* l'effet moyen chez les traités, avec comme mesure principale cette pondération inverse. En analyse de sensibilité, ils ont aussi fait un appariement sur le score de propension. Ils ont utilisé une estimation par modèle de régression. Enfin, dans le rapport complet, contrairement à ce qui est dit dans le rapport succinct où ils disent qu'ils ont cherché à centrer leur analyse, on dispose d'effets sur la population complète, sur la population contrôle et sur la population de superposition.

Si l'on considère que ces populations avaient une pertinence clinique en termes de critères d'éligibilité, après pondération, il reste quelques petits déséquilibres, notamment sur les métastases cérébrales ou surréaliennes. On avait demandé qu'ils prennent en compte le délai et le diagnostic. Ils ont refait une analyse en ajoutant au score ce délai, qui ne modifie que peu les résultats présentés.

Si l'on suppose que tous les facteurs de confusion ont été pris en compte, c'est-à-dire que le TP53, le tabagisme et le stade de la maladie n'interviennent pas, pour retrouver les trois principaux que j'ai notés, et que les populations traitées depuis 2011 sont comparables à des malades traités en 2020, ils montrent un bénéfice de leur traitement par rapport à la population contrôle après cette pondération.

Pour moi, la limite principale réside dans la pertinence du groupe contrôle en termes de périodes de sélection et des traitements mis en œuvre chez les malades qui ne sont pas capturés par l'analyse.

M. le D^r KOUZAN. - Merci. Ils ont également fourni des données sur l'ATU, mais il n'y a actuellement que des données démographiques, donc je pense que cela n'a pas d'intérêt particulier.

En ce qui concerne la tolérance, il y a une mise à jour du RCP. Compte tenu de la double action EGFR et MET, il y a à la fois les effets secondaires habituels des TKI, c'est-à-dire le tube digestif, la peau, les ongles, l'interstice pulmonaire, mais également des œdèmes, une hypoalbuminémie. Une hypokaliémie et une hyponatrémie ont été rajoutées dans le RCP, ce qui veut dire qu'il y a une fréquence non nulle. Compte tenu du contexte du cancer du poumon, cela reste une toxicité gérable et non rédhibitoire.

Qu'est-ce qu'on peut dire de cette mise à jour ? En substance, il n'y a pas de modification majeure du dossier qui reste une étude mono-bras. On a un peu de recul qui donne plus de substances à leurs données de médiane mono-bras, médiane de survie, médiane de PFS. Il y a une comparaison indirecte qui n'a pas l'air d'emporter la décision. L'activité au niveau du système nerveux central n'est pas aussi bonne qu'en systémique, mais par rapport à l'année dernière, il y a d'autres modifications très substantielles.

J'ai oublié de dire, un des considérants du vote, c'était le fait qu'il y avait une proportion non négligeable de patients qui avaient une évolution de plus de 10 ans. L'industriel n'a pas apporté de précisions cette fois-ci là-dessus, ce qui est dommage. Mais lors de l'audition de l'année dernière, il y avait eu une présentation de données qui montraient que ceux qui évoluaient depuis plus de 10 ans, c'étaient des gens qui avaient été opérés ou qui avaient eu une récurrence quelques années plus tard. Si l'on prend ceci en considération, il est possible que la durée d'évolution entre le moment de la récurrence et le moment de la considération de l'opportunité du traitement par amivantamab rejoigne plus les

cancers standards.

D'autres facteurs ont évolué. Premièrement, cela avait été pris en compte l'année dernière lors du vote, c'est un médicament en début de développement, mais il y a d'autres alternatives. On peut également mettre les patients sous d'autres alternatives. Il se trouve que ces deux alternatives, le mot mobocertinib et le poziotinib, n'existent plus. Pour le premier, la demande d'AMM a été retirée et pour le deuxième, le développement a été interrompu. Cette réévaluation se passe avec un environnement modifié. On est devant des patients en échec de traitement. Même si l'intervention primaire avait eu lieu il y a quelques années, on est devant des patients métastatiques en récurrence. Je ne pense pas que l'on puisse tenir compte de la longueur de l'intervalle par rapport au premier diagnostic. Ce qui doit être pris en compte, c'est plutôt la longueur de l'intervalle entre diagnostic de la métastase et considérations thérapeutiques. Je ne pense pas que l'évolution puisse être lente. Je regrette que l'industriel n'ait pas fourni de données sur ce point important. On est devant des patients en échec et les capacités qu'on peut leur offrir, c'est de la mono-chimiothérapie type taxotère.

Je vous montre sur les diapositives suivantes le traitement qui était en cours il y a 15 ou 20 ans. On a un taux de réponse aux alentours de 10 % et on a une médiane de PFS de trois ou quatre mois. On est devant un médicament qui peut agir sur une cible qui rend la cellule très dépendante de ce métabolisme. Le taux de réponse de 37 % n'est pas un critère de rejet parce qu'on a eu d'autres TKI qui avaient à peu près le même taux de réponse en deuxième ligne. Quand on avait eu les résultats en première ligne, le taux de réponse était bien meilleur.

Je voudrais vous montrer sur la diapositive suivante, je me rends compte que cela sort très mal, je voulais juste que les gens puissent lire ce qui est dans l'encadré en rouge. Je vais vous le décrire. Ce sont les anti-ALK, les TKI ciblés sur la LK. Le taux de réponse initial était aux alentours de 40 %, 45 %. Par exemple, le lorlatinib, 40 %. C'était une phase III mono-bras deuxième ligne, taux de réponse de 40 %, pour lequel en mai 2019, on avait donné un SMR faible et une ASMR V en deuxième ligne. Quelques années plus tard, ils sont revenus avec une étude comparative versus crizotinib, l'ALK de référence de l'époque, le taux de réponse était de 78 %. Et à ce moment-là, on leur avait octroyé un SMR important et une ASMR IV parce qu'il y avait en plus une amélioration au niveau de la PFS, etc. Tout cela pour dire que si l'on voit un TKI, en ce qui concerne la cancérologie pulmonaire en deuxième ligne avec un taux de réponse de 37 %, je ne pense pas, au vu de l'historique d'autres TKI pour la cancérologie pulmonaire, que ce soit un élément déterminant et pour dire que c'est un SMR insuffisant.

L'industriel demande un SMR modéré et une ASMR V. Personnellement, j'avais à peu près la même opinion l'année dernière, sauf qu'on pouvait entrer dans un essai clinique chez les concurrents en codéveloppement, il me semble que cette fois-ci, une valorisation, que ce soit SMR faible ou modérée conditionnée, puisqu'on a une AMM conditionnelle, avec une ASMR V permet la disponibilité du médicament, sachant qu'il n'y en a pas d'autres. Elle est également, ce qui me semble un argument important, en cohérence avec les décisions que nous avons prises sur des dossiers similaires les années précédentes. C'est mon opinion personnelle.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Sylvie, tu veux ajouter quelque chose à ta présentation tout à l'heure ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je me demandais si dans la liste en sus, il a un SMR modéré et une ASMR V ?

Un intervenant (ministère de la santé).- Un SMR modéré ne permet pas de remplir la condition d'un SMR important. S'il avait insuffisant avant, son but, c'est juste l'agrément collectivités.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On a des contributions.

M. le P^r THIERRY.- Merci, Michel. On en a deux, Patients en Réseau que nous avons vus ce matin, et De l'Air.

Patients en Réseau

Concernant l'impact de la maladie sur les patients et les aidants, ils rapportent les résultats d'un sixième rapport rédigé par le réseau européen qui s'appelle Lung Cancer Europe animé par des associations, notamment de patients. Il y a eu 800 répondants, dont 500 malades et leurs aidants, avec une surreprésentation de femmes à 74 % dans la tranche 50-64 ans. C'était 75 % de non à petites cellules, 68 % avec un marqueur et 60 % au stade 4. 67 % recevaient un traitement actif. C'est intéressant.

Près de la moitié des patients reconnaissent avoir un besoin d'assistance pour réaliser au moins une activité quotidienne. Bien sûr, on retrouve très majoritairement de la fatigue, des troubles du sommeil, des variations de poids, des troubles de la respiration et des problèmes digestifs à plus de 75 %, puis arrivent les troubles de la sexualité.

L'association Patients en Réseau note, étant donné la gravité exceptionnelle de cette maladie au stade métastatique, qu'il y a peu d'espoir de guérison. Les patients sont très fortement impactés, terrorisés, en vivant dans une course contre le temps et en s'accrochant uniquement à l'espoir des avancées thérapeutiques à venir.

Sur les aidants, l'étude rapporte notamment un impact assez fort puisque 80 % passent beaucoup de temps à penser à la maladie. Ils sont impactés à près de 90 % dans leur activité quotidienne. Pour 36 % d'entre eux, ils ne se rendent pas à tous les rendez-vous médicaux. Il y a un impact assez fort sur les aidants.

Association De l'Air

Nous pouvons faire ressortir deux éléments. Ce cancer étant connu pour sa sévérité dans le grand public, le patient a l'image d'un patient condamné. Le deuxième point souligné par De l'Air, c'est que ceux qui sont éloignés des centres de prise en charge, en plus des difficultés liées à la désertification médicale, à la pauvreté et l'absence de disponibilité de soins de supports locaux et de transports nécessaires, ont des difficultés supplémentaires. Voilà pour l'impact.

Sur les traitements disponibles, je ne reviens pas sur ce qui a été présenté par Serge, puisqu'ils soulignent à la fois l'insuffisance des ITK disponibles, de l'immunothérapie et de la chimiothérapie. Ils citent à deux reprises les conclusions du collège qui a donné l'accès précoce. Ils citent que les deux ITK développés sont en accès compassionnel. Il y a un problème d'équité pour leur accès.

Sur le médicament évalué, ils répercutent que les résultats d'efficacité disponibles, bien que préliminaires, soutiennent un taux de réponse significatif, mais il y a toujours l'absence de comparaison indirecte. Ils citent l'approbation conditionnelle de l'EMA. La crainte aussi dans cette contribution, c'est l'absence de recherche de mutation de l'exon 20 en routine qui pourrait être une perte de chance pour les patients, parce qu'ils pourraient recevoir des TKI inefficaces. Ils soulignent aussi le schéma d'administration des prémédications qui semble complexe avec des risques doublés et d'erreurs plus importantes lorsque le nombre de produits augmente.

Patients en Réseau, en conclusion, ils sont favorables à l'accès à ce nouveau médicament en raison de l'impasse thérapeutique et de l'arsenal inexistant pour cette mutation. Ils aimeraient le voir remonter en première ligne.

De l'Air, la comparaison avec les traitements disponibles, c'est le même constat. Sur le nouveau médicament, ils soulignent dans leurs conclusions les risques d'effets secondaires lors des premières injections qui nécessitent une hospitalisation pour surveillance dans les services habitués à manier cette molécule.

Tous les deux soulignent un besoin majeur de cette nouvelle thérapeutique pour les tumeurs. Voilà ce qu'apportent ces deux contributions.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci Jean-Pierre. Deux interventions pour le moment, Clémence Basse, le chef de projet, puis Julien Péron.

M^{me} le D^r BASSE.- Merci de me donner la parole. C'était juste pour apporter ma contribution. Les cancers bronchopulmonaires mutés exon 20 EGFR sont des patients plus rares, que l'on considérerait avant comme des patients non-mutés parce que leur mutation ne répond pas aux thérapies ciblées habituelles. On les considérerait comme des non-mutés avec chimiothérapie, comme l'a dit Serge. L'amivantamab, c'est la première thérapie ciblée qui semble avoir un impact sur le contrôle tumoral, même si ce n'est que transitoire, avec un taux de réponse intéressant. On a besoin de plus de délais pour voir les délais de survie. En tout cas, il y a un taux de réponse. Dans mon expérience, on a testé cette molécule. Le premier patient que j'ai inclus dans l'essai technique en décembre 2019 est toujours sous cette molécule-là aujourd'hui. C'est un patient métastatique cérébral. Les trois quarts sont encore sous cette molécule. Il faut attendre l'évaluation globale et nationale. On a l'impression qu'il y a une efficacité. Il n'y a pas de patient sous chimiothérapie qui ont une maladie stable pendant trois ans en deuxième ligne. En bronchopulmonaire, c'est rare.

Ensuite, la toxicité, comme l'a dit l'association de patients, ce sont des toxicités cutanées qui peuvent être importantes. Il y a des réactions à l'injection au début, donc cela doit être avec des équipes entraînées initialement. C'est une molécule (injectable son 6, 00'00'22), mais à partir du moment où les équipes le savent, il faut être vigilant. Il y a deux ou trois injections intraveineuses. Ensuite, il n'y a plus de toxicité possible, mais quand on sait et qu'on est préparé, cela se passe toujours bien et cela s'est toujours bien passé.

Dernière chose, je n'ai pas bien compris l'intervention de l'association de patients qui avaient peur de ne pas être dépistés. En routine, ce que l'on cherche, ce sont souvent les mutations communes, la délétion de l'exon 19 et la L858R de l'EGFR. L'amivantamab n'est accessible qu'en deuxième ligne. De plus en plus, les centres ont des panels NGS plus performants. Je ne sais pas comment cela se passe chez toi, Serge, tu vas intervenir, mais nous, on recherche l'insertion de l'exon 20 dans l'EGFR. Je n'ai pas compris l'intervention de l'association de patients, mais il me semble que l'on pourra savoir si les patients ont cette mutation ou pas et s'ils sont éligibles ou pas. Je suis plutôt favorable à valoriser cette molécule.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Monsieur le chef de projet.

Le chef de projet, pour la HAS.- C'était pour vous apporter une précision concernant votre évaluation initiale. Vous aviez considéré que le mobocertinib et le poziotinib dont Serge vous a parlé tout à l'heure, compte tenu de leur efficacité non formellement démontrée et l'absence d'évaluation par une autorité de régulation, vous ne les aviez pas considérés à l'époque comme des comparateurs cliniquement pertinents.

M. le D^r KOUZAN.- À l'époque, on se disait que le patient, même si on ne lui donne pas accès à l'amivantamab, peut, par le biais d'essais cliniques, avoir une proposition de prise en charge en rapport avec sa mutation. Je suis d'accord que sur le plan formel de comparateurs agréés, ce n'était pas le cas.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'était pour clarifier le fait que ce n'étaient pas forcément des alternatives thérapeutiques à proprement parler.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Julien.

M. le D^r PÉRON.- J'aurai un commentaire et une question. Mon commentaire, sur cette pathologie rare avec des données précoces mais encourageantes, avec un plan de développement bien adapté en attente de l'essai comparatif, ce serait pour moi une situation idéale d'accès précoce. Il se trouve que là, c'est l'EMA qui a fait l'effort de faire un accès accéléré au médicament avec son AMM conditionnel. Il me semble que ce serait logique de mettre un SMR conditionnel de la même façon.

Ma question, concrètement, comme il y a eu un accès précoce accordé *in fine* et quelques semaines après, un SMR insuffisant, il me semblait que c'est de nature à casser l'accès précoce. On m'a dit que le médicament est disponible en accès précoce actuellement.

M^{me} KELLEY.- Actuellement, il est disponible en accès précoce. Il n'y a pas encore eu de refus d'inscription des ministres. Le produit est disponible encore en accès précoce. S'il y a pas encore eu de refus d'inscription de la part des ministres. Je vous rappelle que les avis de la CT sont des avis non liants. J'imagine que les choses peuvent évoluer dans la mesure où on est en train de réévaluer le produit. Normalement, après un SMRI, l'accès précoce est censé s'arrêter.

M. le D^r PÉRON.- En pratique, c'est le ministère qui a décidé de maintenir l'accès à la molécule, ce n'est pas quelque chose que je critique, contre le positionnement de la HAS.

M^{me} KELLEY.- Je ne sais pas si le ministère veut prendre la parole, mais c'est ce que l'on constate.

M. le D^r PÉRON.- Je ne dis pas que je suis contre, au contraire, je suis plutôt pour. C'est vrai que c'est atypique.

M. le D^r KOUZAN.- Ce n'est pas plutôt de l'inertie administrative ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Le ministère va te répondre. Je n'ai pas de commentaire particulier sur le sujet.

Un intervenant (ministère).- Je prends mes précautions. Dans certains cas particuliers, on peut être amené, s'il y a des données qui arrivent prochainement, à temporairement suspendre la décision le temps de la réévaluation. Je ne sais pas si c'est le cas spécifiquement sur ce produit.

M. le D^r PÉRON.- Pour avoir une cohérence institutionnelle, raison de plus qu'on mette un SMR conditionnel derrière, de toute façon, le ministère fait comme s'il y avait un SMR conditionnel.

Un intervenant (ministère).- Ce n'est pas ce que j'ai dit.

M^{me} le D^r BASSE.- En pratique, si on a un patient avec une mutation de l'EGFR par insertion de l'exon 20, en effet, c'est rare, mais quand on en a un, on demande l'accès précoce. Dernièrement, on y avait encore accès.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- A contrario, si on refuse une nouvelle fois la réévaluation, à ce moment-là, peut-être qu'ils prendront en compte le fait que cela fait deux fois qu'on ne le prend pas.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais dire qu'on est cohérence par rapport aux attitudes qu'on avait adoptées vis-à-vis d'autres TKI, en particulier les ALK qui ont été développés pour certains qui sont arrivés à après le crizotinib d'abord avec une phase I/II en monothérapie. On leur avait accordé un SMR faible

et une ASMR V et pas un SMRI.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Madame le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais préciser que sur le plan de développement, la phase III n'est pas dans l'indication de l'AMM. Elle est en première ligne et non en seconde ligne.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- S'il y a une modification de l'avis, on vous demandera un peu d'attente pour rédiger cette modification.

M^{me} le D^r BASSE.- On vous entend très mal.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si jamais il y a une modification de l'avis, on vous gardera après le vote pour nous aider dans la rédaction, pour justifier à partir des nouvelles données soumises par le laboratoire le changement du SMR suffisant en insuffisant.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- C'est une excellente transition pour voter la question, c'est maintien ou pas maintien. S'il n'y a pas maintien, on votera ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 21 votants, 13 voix contre le maintien et 8 voix pour le maintien.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On passe au vote du SMR et de l'ASMR. La première question, c'est : Est-ce qu'on vote un SMR conditionnel à une étude qu'on attend en deuxième ligne.

M. le D^r PÉRON.- Conditionnel à l'étude d'une première ligne, mais qui reste l'évaluation du médicament dans cette AMM.

Un intervenant.- C'est vrai, c'est tout le temps comme cela.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si cette étude est menée et qu'elle est positive, il y aura vraisemblablement un dépôt d'AMM auprès de l'EMA, une nouvelle inscription. Est-ce que cela vaudra le coup de réévaluer celui-là en deuxième ligne sachant que quoi qu'il arrive, on verra la première ligne ?

M^{me} le D^r BASSE.- Pour les patients qui ont eu la chimiothérapie en première ligne.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Cela veut dire que ce n'est peut-être pas la peine de voter le conditionnel.

M. le D^r PÉRON.- Si parce que le niveau de SMR va être conditionné au très faible niveau de preuves et très faible niveau de certitude sur l'effet bénéfique comparée à un standard. Cette impression pourrait être modifiée par l'évaluation.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si je vous suis, cela veut dire que les données en première ligne modifieraient le SMR en deuxième ligne.

M. le D^r PÉRON.- Pour moi, oui.

M. le D^r KOUZAN.- Quand il y aura l'AMM en première ligne, les 100 patients par an de cette mutation auront tous une chimiothérapie plus amivantamab, donc de facto, la deuxième ligne où l'on se dit est-ce que c'est la chimiothérapie ou amivantamab disparaîtra d'elle-même. Ce sera un cadre en voie d'extinction. Je ne sais pas si cela aide.

Un chef de projet, pour la HAS.- Du coup, est-ce qu'il y aura besoin de réévaluer en deuxième ligne ?

M. le D^r BLONDON.- On ne sait pas. On est aujourd'hui sur un dossier précis. On ne vote pas demain sur des résultats putatifs.

M. le D^r PÉRON.- J'ai envie de répondre oui à la question. Imaginons que l'essai est franchement négatif en première ligne, on aura de réévaluer en deuxième ligne parce que probablement que le bénéfice/risque n'est pas bon.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Restons sur le SMR conditionnel. On vote un SMR conditionnel et une ASMR. SMR conditionnel, faible, moyen ou important.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 21 votants :

- SMR : 21 voix pour faible, une voix pour modéré.
- ASMR : 21 voix pour une ASMR V.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Merci. Monsieur le chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour prése avec vous, on partirait sur un SMR conditionnel, la conditionnalité étant les résultats de l'essai PAPILLON dans un délai de 12 mois puisque les résultats sont prévus pour septembre 2023, on se laisse une petite marge de sécurité. Par contre, nous voulions revoir avec vous les arguments qui font qu'à partir des données d'ATU, des données exploratoires de la phase I/II et de la comparaison indirecte, quels autres éléments on pouvait mettre pour justifier le passage du SMR insuffisant à suffisant ?

M. le D^r PÉRON.- Vous voulez qu'on le fasse maintenant ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Non, nous n'avons pas le temps de le faire, mais peut-être se contacter avec Julien, le chef de projet et Clémence pour proposer quelque chose de cohérent.

M^{me} le D^r BASSE.- J'ai une question. On ne peut pas conditionner à avoir des données de survie un peu plus prolongées sans que cela s'appuie sur une phase III qui n'est pas dans la même indication, dans la même ligne.

M^{me} KELLEY.- Sur la conditionnalité, je vous rappelle que pour (inaudible son 6, 00'16'34), vous l'avez déjà conditionné à des résultats d'essais sur des lignes antérieures. La commission l'a déjà fait.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Je m'en souviens. Il y a une AMM conditionnelle aussi. Elle est conditionnée à quoi, l'AMM ?

Un chef de projet, pour la HAS.- À l'essai PAPILLON.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Il y a le même type d'éléments que l'AMM. On suit l'AMM.

M. le D^r KOUZAN.- On se calque sur le réglementaire.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- L'audition n'est pas encore arrivée, vous pouvez discuter vos arguments.

M. le D^r KOUZAN.- L'argument, c'est le fait qu'il n'y a plus du tout d'alternative. C'est aussi un argument fort eu égard également à la très faible réponse de la chimiothérapie traditionnelle.

M. le D^r PÉRON.- Je ne pense pas que l'on puisse le retenir officiellement comme argument puisqu'on avait retenu les comparateurs comme existants.

M. le D^r KOUZAN.- On avait retenu le Taxotere.

M. le D^r PÉRON.- Le Taxotere, mais pas les nouveaux.

M^{me} le D^r BASSE.- Ce qui m'embête, c'est que PAPILLON, il me semble que c'est en première ligne. On est d'accord, Serge ?

M. le D^r KOUZAN.- Oui, c'est en première ligne.

M^{me} le D^r BASSE.- Je me pose la question. Est-ce qu'on ne peut pas demander à réévaluer vu qu'on manque de données de survie et leur demander les données de survie de la même cohorte qu'ils ont présenté pour la deuxième ligne ? C'est une phase I/II, on ne peut pas leur demander les données de survie.

M. le D^r BLONDON.- (inaudible son 6, 00'18'23) 30 % sont encore en vie à un an. L'étude de première ligne n'a pas des présomptions plus fortes d'efficacité parce qu'on a très peu de présomptions d'efficacité. Ce n'est pas la même ligne. C'est l'efficacité intrinsèque de la molécule, je le vois comme cela.

M. le D^r PÉRON.- Je suis complètement d'accord, mais il me semble que ce n'est pas vraiment la question. Là, on est en train de dire à quoi on conditionne. La question, c'est comment faire pour justifier qu'on a changé d'avis.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Je pense que la justification, il y a un élément qui peut faire trembler Sylvie, c'est ce qu'elle a dit sur la comparaison indirecte. Il faut jouer sur la comparaison indirecte et sur les critères qui ont servi à faire.

M. le D^r PÉRON.- Sylvie nous a convaincus.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Sur la robustesse de la comparaison indirecte. Tu nous as dit que si les experts considéraient que...

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Que le pronostic n'avait pas changé depuis 2011 dans cette pathologie, effectivement, on pouvait attribuer à l'effet du traitement la différence qu'on observe, plutôt que de considérer que cela pouvait s'expliquer uniquement par un effet période. Si vous êtes d'accord pour dire que depuis 2011, le pronostic de ces malades n'a pas changé, c'est à vous, les oncologues, de le dire – j'avais cru comprendre le contraire – on peut considérer que ce que l'on observe, ce n'est pas un effet période plus l'effet du traitement, mais c'est l'effet du traitement. C'était ma critique principale, le fait que ce sont des vieux malades. De la même façon que ce matin, quand on a vu un dossier avec un comparateur, vous dites qu'il n'est pas pertinent parce qu'il est trop ancien et que maintenant, c'est un mauvais groupe contrôle, ma question, c'était : Est-ce que ce groupe contrôle n'est pas mauvais sans que l'on puisse l'acter par des coûts variables ? Parce que les prises en

charge n'étaient pas décrites.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai un autre argument, c'est le fait qu'on revisite le contingent de patients indolents. L'indolence est plus attribuée aux délais entre l'exérèse chirurgicale d'une tumeur primitive et l'apparition de métastases.

M. le D^r PÉRON.- Ce ne sont pas des nouvelles données, Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Ce sont des données qui avaient été montrées lors de l'audition sur une diapositive vite fait mal faite, mais qui à la réflexion, sont pertinentes.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Je crois qu'il faut que l'on s'arrête là puisque l'on a l'audition derrière. Cela va permettre de réfléchir au sujet.

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