



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 mars 2024

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 — Pré-AMM — Première demande - RYBREVANT

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à RYBREVANT, avec l'association De l'Air et Serge Kouzan comme rapporteur. Je serai malheureusement obligé de vous laisser à 14 heures 55.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous allez examiner la demande d'accès précoce pré-AMM de RYBREVANT, qui est l'amivantamab, dans cette indication affichée ici, qui est la même entre celle revendiquée par le laboratoire et celle pour laquelle le BR a été estimé positif par l'ANSM.

C'est en association au carboplatine et au pemetrexed en première ligne de traitement chez les patients qui ont un cancer bronchique non à petites cellules au stade avancé avec mutation EGFR par insertion dans l'exon 20.

Avant de laisser la parole aux associations de patients et à notre rapporteur, je vous donne un bref aperçu de ce dossier basé sur une phase 3 randomisée en ouvert avec une supériorité démontrée en survie sans progression, en taux de réponse globale, mais pas en survie globale, avec une qualité de vie exploratoire et une tolérance attendue, puisqu'on a une association de trois médicaments versus deux.

Les points dont vous aurez à discuter sont :

- l'absence de limites méthodologiques majeures dans cet essai ;
- un groupe contrôle estimé approprié ;
- une discussion sur une éventuelle petite restriction, puisque le mot « avancé » peut désigner les patients localement avancés, mais aussi les patients au stade métastatique.

Nous avons reçu une contribution d'association de patients. Serge Kouzan est notre rapporteur pour ce dossier.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- C'est l'association De l'Air. Catherine l'a présentée ce matin, donc j'irai à l'essentiel. Elle considère que les mutations de l'EGFR exon 20 sont résistantes aux inhibiteurs des EGFR, que c'est la troisième mutation en termes de fréquence après les délétions de l'exon 19 et les mutations L858R, et concerne environ 400 à 600 personnes par an.

Elle souligne qu'il n'y a aucune possibilité thérapeutique car les autres molécules étudiées, poziotinib et mobocertinib, ne sont pas disponibles en France. Elle considère donc que l'accès précoce à cette molécule est indispensable pour les patients parce que son efficacité a été scientifiquement prouvée par l'essai PAPILLON publié en octobre 2023 en première ligne thérapeutique par rapport à une chimiothérapie traditionnelle.

Ils soulignent que les effets secondaires nécessitent sa réalisation au cours d'une hospitalisation pour les deux premières administrations dans des centres experts ayant l'expérience de gestion de ces effets secondaires.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- La mutation insertion 20 de l'EGFR est un petit sous-groupe de l'EGFR. Cela confère de manière consubstantielle une résistance innée aux TKI parce que la poche du site d'action est modifiée de telle manière que les petites molécules n'ont pas accès au site actif.

C'est heureusement une mutation assez rare. Il y a une centaine de cas par an en France. Elle n'est détectée que s'il y a une analyse complète NGS. C'est un peu la même chose que le dossier que nous avons discuté ce matin. On ne le trouve que si on le cherche de manière spécifique ou si on fait le panel large de NGS.

Le pronostic est plus mauvais que celui des mutations EGFR standards, avec une médiane de survie plus courte ainsi qu'une médiane de PFS plus courte sous doublet platine. La co-mutation TP53 aggrave ce pronostic, mais n'a pas été prise en compte dans l'évaluation de ce dossier compte tenu du caractère plutôt récent de cette co-mutation en ce qui concerne sa prise en compte, en termes de valeur pronostique.

Comme les autres mutations EGFR, l'immunothérapie ne marche pas. Aujourd'hui, on est donc encore au fait que le standard actuel est le doublet platine, qui est le standard depuis quinze, vingt, trente ans, avant l'avènement des TKI d'un côté et de l'immunothérapie de l'autre.

On a déjà vu ce médicament. Un petit point important est que c'est un anticorps monoclonal qui va se fixer sur un récepteur extracellulaire. Il ne pénètre pas dans la cellule. En plus, il ne passe pas ou très mal la barrière hémato-méningée. J'y reviendrai tout à l'heure.

Il a bénéficié d'une AMM conditionnelle il y a quatre ans en deuxième ligne, avec l'obligation de faire un essai comparatif que l'on va discuter. L'accès précoce avait été refusé, mais octroyé par le Collège, et il a été renouvelé l'année dernière.

En ce qui concerne le droit commun pour la deuxième ligne, il y avait eu initialement un SMR insuffisant en 2022 et l'année dernière, nous lui avons donné un SMR faible et une ASMR V, et à nouveau, l'ASMR V était l'acceptation du terme « données insuffisantes pour pouvoir se faire une opinion robuste ». En plus, on attendait l'étude comparative.

Voici l'étude dont on parle, une étude randomisée, en ouvert, chez des patients qui étaient au stade inopérable, bien sûr, avec une mutation par insertion exon 20 prouvée, en soi-disant première ligne, mais il y avait quand même la possibilité d'avoir un petit traitement par chimiothérapie plus d'un an avant l'inclusion, une radiothérapie plus de 6 mois avant l'inclusion et un TKI standard de moins de 8 semaines, juste pour se rendre compte que cela ne marchait pas. On pouvait également inclure des métastases cérébrales dans cet essai.

L'essai a comparé la chimiothérapie de référence à la même chimiothérapie avec ajout de cet anticorps monoclonal. Il y avait aussi un switch possible à la progression, en fait comme tous

les médicaments de thérapie ciblée que l'on voit en cancérologie pulmonaire depuis des années.

Le critère principal était la PFS évaluée par un comité en aveugle, et il y avait le taux de réponse, la survie globale et la durée de la réponse en hiérarchisés. Il y a eu une analyse intermédiaire de la survie globale effectuée au moment où l'analyse de la PFS a été réalisée.

Il y a un essai assez conséquent avec 300 patients qui avaient une mutation EGFR, et, les données démographiques le montrent, un âge plutôt « jeune », des Asiatiques en prédominance, des femmes en prédominance, des non-fumeurs en prédominance, et des gens en relativement bon état général. Il y avait 77 % de gens qui n'avaient pas de métastases cérébrales. Le délai médian du diagnostic était relativement bref, bien qu'il y eût quelques patients qui avaient 80 mois de délai de diagnostic.

Malheureusement, on n'a pas, dans les dossiers, le devenir et le détail de ces patients qui sont hors norme, mais manifestement, ce sont deux populations différentes. Je pense qu'ici, vu la médiane, on n'en tiendra pas compte. Il y avait eu quand même un faible pourcentage de traitements préalables, entre 5,3 % et 9 % de traitements préalables.

On voit ici les résultats de la PFS. Manifestement, il y a une influence sur la PFS avec une médiane qui est rallongée, un taux de non-progression à 18 mois qui est à 31 % versus 3 %, un taux de réponse majoré et une durée de réponse majorée.

Par contre, dans le dossier, et je trouve cela assez stupéfiant, il n'y a pas de données sur les métastases cérébrales, en sachant que le médicament ne passe pas la barrière hémato-méningée. On aurait quand même souhaité savoir quelle est l'évolution des métastases cérébrales quand elles étaient présentes et quel était le pourcentage d'apparition de nouvelles métastases cérébrales.

Concernant la survie globale, un peu comme d'habitude, il n'y a pas de différence pour le moment. D'abord, il y a 42 % de patients qui prennent du traitement actif dans le groupe contrôle. Chez ces patients-là, le taux de réponse est à 39 %, donc en fait c'est une deuxième ligne pour ces patients-là, en sachant qu'en première ligne, le taux de réponse est meilleur puisqu'il est de 73 %.

En ce qui concerne la qualité de vie, il n'y a pas de conclusion formelle pouvant être tirée des données qui sont présentées.

La tolérance est un peu moins bonne, d'abord parce qu'il y a trois médicaments versus deux, et puis le médicament qui est ajouté est un anticorps bispécifique, pas au sens des thérapeutiques en hématologie, mais il va cibler à la fois l'EGFR et le MET, donc on a des effets secondaires de type anti-EGFR et anti-MET, avec une fréquence accrue des événements indésirables de grade 3, des événements graves, une fréquence accrue de l'arrêt définitif, à 24 % versus 10 %. Il y a un discret surcroît de mortalité, très léger, mais bon, ce sont 7 patients versus 3, donc je ne pense pas qu'on puisse en faire une barrière de prescription.

Les événements d'intérêt retrouvent des éléments cutanés, une réaction à la perfusion qui est spécifique à l'amivantamab. En fait, les premières perfusions sont fractionnées. Les

pneumopathies interstitielles, c'est un truc assez de classe des anti-EGFR. Par contre, la fièvre, les hémorroïdes, sont un peu spécifiques de l'amivantamab.

En conclusion, c'est un essai comparatif, donc les données sont bien sûr beaucoup plus robustes que les monobras de phase 1-2 qu'on nous présente en début de développement. Il y a un taux élevé de cross-overs, donc je pense qu'on n'aura probablement pas d'avantage de survie, bien qu'il y ait un petit écartement des courbes sur celles qui avaient été présentées. On n'a pas de données sur le devenir cérébral, ce qui est quand même très dommage. La iatrogénie est accentuée, mais elle est quand même acceptable compte tenu du contexte puisqu'il s'agit quand même de cancers du poumon métastatiques en général.

En ce qui concerne l'accès précoce, pour moi, il n'y a pas de problématique à répondre « oui » aux quatre questions, sauf s'il y a des métastases cérébrales. Là, en fait, en l'absence de données, je ne sais pas quoi dire. Il y a une restriction proposée par Paul qui est un peu sémantique, mais il faut bien sûr que les patients ne soient pas opérables. Sinon, la stratégie prioritaire est la chirurgie.

Il y a un petit détail, mais significatif. Dans le cahier de recueil des données, il faut absolument qu'il y ait un recueil des données en ce qui concerne le cerveau.

M. le Pr COCHAT, Président. - Je vais partir. Auparavant, je passe la parole à Jean-Christophe et je vous laisse. On ne t'entend pas, Jean-Christophe. Y a-t-il d'autres interventions ? Hugues ?

(M. le Pr Pierre Cochat quitte la séance. La présidence de séance est assurée par M. le Pr Michel Clanet.)

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - Quand on regarde les courbes de survie, on a l'impression d'un croisement initial des courbes. Est-ce qu'il n'y aurait pas une surmortalité initiale et est-ce qu'il y a des données pour cela, ou est-ce qu'elles sont juste superposées ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Non, tu as raison. Il y a trois ou quatre décès en plus. Cette surmortalité survient dans les trois premiers mois, et c'est effectivement ce qui explique que si on agrandit la courbe bleue, qui est l'amivantamab, elle est en dessous de l'autre courbe. Il y a une très discrète surmortalité initiale.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Y a-t-il d'autres questions ? Serge, penses-tu également que pour ce produit, à partir du moment où l'accès sera disponible, cela fera partie de l'analyse systématique pour aller rechercher l'anomalie génétique ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Oui. C'est sûr, parce qu'il y a une résistance innée, donc ce n'est pas la peine de perdre du temps avec la prescription du TARCEVA, de l'osimertinib, etc. Absolument. Je pense que le jour où la technique dite NGS est implémentée dans toute la France, on aura tout en un seul jet.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Jean-Christophe Lega, veux-tu essayer ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - C'est une question difficile que je te pose, Serge, mais penses-tu que ce sera un traitement suspensif ou est-ce qu'il peut être curatif ? Est-ce que

cela ralentit la progression de la tumeur, comme tu l'avais explicité sur le dernier produit, ou est-ce qu'on a des effets attendus qui sont plus grands ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Malheureusement, tous ces traitements qui appuient sur l'une des voies métaboliques de la prolifération ne sont pas curatifs. Ce n'est pas suffisamment puissant pour faire une apoptose de tout le tissu tumoral, donc malheureusement, dans toute cette famille, il n'y a aucune ambition d'éradication. Tous ces TKI sont confrontés aussi à la même problématique, tous sans aucune exception, à savoir l'apparition de résistances, d'autant que le cancer du poumon est un cancer où le nombre de mutations dormantes est absolument énorme, et il y a de toute façon à un certain moment l'émergence de sous-clones qui seront résistants.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci mille fois.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Serge. Je crois qu'il n'y a plus de questions, en tout cas je n'en vois pas. Nous allons voter. Dans le contexte du Bureau, il nous semblait pertinent de suivre ta proposition, Serge, et donc d'accorder l'autorisation d'accès précoce, avec peut-être, comme l'a suggéré Paul, et c'est une suggestion que tu avais reprise, Serge, la restriction à discuter pour les patients éligibles à la chirurgie.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ajoute juste qu'il faut absolument que dans le PUT-RD, il y ait un recueil de la sphère cérébrale pour voir comment évoluent de novo, ou quand c'est constitué, les métastases cérébrales.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans le cadre de l'indication qui est là, les patients qui ont une métastase cérébrale ne sont pas exclus. Ils entrent dans l'indication également.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, ils peuvent y entrer. S'ils ont une radiothérapie, le problème peut être « stabilisé ».

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai bien noté la remarque de Monsieur Kouzan. Habituellement, dans le PUT-RD, on n'ajoute pas de mention qui ne soit pas par ailleurs mentionnée et identifiée dans l'avis BR de l'ANSM ou dans le RCP. Là, ce n'est pas le cas pour les métastases cérébrales actives. Du coup, ces patients n'étaient pas inclus dans les essais et les seules mentions qui font référence à ces patients indiquent qu'on n'a pas de données dans cette population. Vous, vous souhaiteriez qu'il y ait un recueil sur les éventuels patients qui seraient inclus dans l'accès précoce et qui auraient des métastases cérébrales actives, si j'ai bien compris.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- En fait, dans les critères d'inclusion de l'essai, il y avait la possibilité d'inclure des gens qui avaient des métastases cérébrales. En fait, c'est plus un souhait générique. C'est-à-dire que dans l'évolution, on va demander aux gens s'ils sont vivants ou pas vivants, etc. Il faut qu'il y ait une question spécifique qui soit « y a-t-il des métastases cérébrales qui apparaissent ? ». En fait, c'est une surveillance de la sphère cérébrale, que ce soit pour les métastases présentes ou non présentes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, Serge, je te suis, mais si des métastases cérébrales apparaissent, si la réponse est « oui », qu'est-ce que cela va nous apporter ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Cela illustre le fait que le médicament ne passant pas la barrière hémato-méningée, il n'agit pas dessus. On peut savoir s'il va y avoir un traitement. C'est une donnée pour laquelle on a zéro data.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je comprends très bien cela et je te suis très bien, mais le fait de dire simplement « y a-t-il ou pas des métastases cérébrales ? » va-t-il permettre de donner des informations sur ce sujet ? Est-ce que tous les patients ont une IRM systématiquement ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- D'une part, l'IRM fait partie du bilan quasi systématique, si ce n'est le scan cérébral par rayons X. Après, s'il y a des obstacles de je ne sais quel ordre de grandeur, disons que ce n'est pas possible, mais sinon, cela permet d'avoir un taux d'évolution de la métastase qui me semble intéressant pour un médicament qui ne passe pas la barrière hémato-méningée.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas quelle est la pratique, mais cela implique que dans les PUT-RD, une fois que vous commencez à traiter les patients, vous faites systématiquement, après trois mois, après quatre mois, une IRM cérébrale ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Après, non, c'est en fonction des symptômes.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, justement. Là, on est dans le PUT-RD. En plus, c'est un pré-AMM. Est-ce que demander cela veut dire qu'on propose systématiquement de faire une IRM ? Sinon, cela n'a pas de sens.

Un chef de projet, pour la HAS.- Cela paraît compliqué si ce n'est pas notifié par ailleurs dans le RCP.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Si cela vous apparaît trop complexe, on laisse tomber.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous en rediscuterons peut-être. On va voter sur cette indication, en restreignant comme on l'a précisé tout à l'heure. Nous votons entre « oui » et « non ».

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sauf erreur de ma part, vous étiez 21 votants et il y a 21 voix pour l'autorisation d'accès précoce.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci.