



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 mars 2025

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. RYBREVANT - Examen – Extension d’indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour à ceux qui sont à distance. Nous avons un peu trop de temps à cette pause qui était déjà longue, désolé.

Nous allons attaquer l’après-midi avec RYBREVANT, qui va nous être présentée par notre chef de projet, avec comme experts Marina et Sylvie.

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 évaluez la demande d’extension d’indication sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités de la spécialité RYBREVANT. C’est l’amivantamab, au dosage de 350 milligrammes en solution à diluer pour perfusion.

L’amivantamab est un anticorps bispécifique qui cible EGFR et MET. RYBREVANT a obtenu, en date du 27 juin 2024, une extension d’indication en association avec carboplatine et pemetrexed en première ligne de traitement des patients adultes atteints d’un cancer bronchique non à petites cellules avancé avec mutation activatrice de l’EGFR par insertion dans l’exon 20. Pour rappel, vous avez octroyé à RYBREVANT une autorisation d’accès précoce dans une indication superposable en mars 2024.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et pas d’ISP. La demande repose sur les données d’une étude de phase 3, l’étude PAPILLON. C’est une étude de supériorité randomisée en ouvert. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit l’association amivantamab-carboplatine soit pemetrexed suivi d’un traitement de maintenance par amivantamab ou pemetrexed, soit l’association de carboplatine et pemetrexed suivie d’un traitement de maintenance par pemetrexed. Les patients du groupe contrôle pouvaient bénéficier d’un switch vers l’amivantamab en monothérapie.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant. Elle était significative avec un HR de 0,39. Les médianes de survie sans progression étaient de 11,4 mois versus 6,7 mois, avec une différence de médiane de 4,7 mois. Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient le taux de réponse objective et la survie globale. Le taux de réponse objective était significatif avec un odds ratio de 2,97, des taux de réponse objective de 73 % versus 47 %. La survie globale était non significative sur l’analyse intermédiaire. Les résultats de l’analyse finale sont attendus pour la fin 2025.

Les médianes de survie globale étaient de 24,4 mois dans le groupe amivantamab et elles n’étaient pas atteintes dans le groupe contrôle. Il y avait 27,1 % de décès dans le groupe amivantamab et 18,3 % de décès dans le groupe contrôle, sachant que 65 patients du groupe contrôle ont bénéficié d’un switch vers l’amivantamab en monothérapie. La qualité de vie était exploratoire.

Concernant la tolérance, elle était dégradée et il y avait trois quarts des patients du groupe amivantamab avec des effets indésirables de grade 3 ou plus contre la moitié des patients du

groupe contrôle. Il y avait plus d'effets indésirables graves. Les effets indésirables d'intérêt particulier étaient les rashes cutanés avec 90 %, les réactions liées à la perfusion à hauteur de 40 % et les pneumonies interstitielles à hauteur de 1,6 %.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Docteur Marina Nguenang et au Professeur Sylvie Chevret en qualité d'experts internes. Je leur laisse la parole.

Mme le Dr NGUENANG, membre de la CT.- Je vais me rapporter à quelques éléments de contexte. À l'heure actuelle, dans le cancer du poumon, surtout au stade métastatique, on a environ une douzaine d'anomalies moléculaires qui sont recherchées en routine clinique. Pour ce qui est de la mutation EGFR, qui nous intéresse spécifiquement ici, il s'agit de la mutation oncogénique la plus fréquente, environ 10 % à 15 % des CBNPC. Cela peut être beaucoup plus important dans des séries asiatiques.

Elle a été découverte il y a maintenant plus de vingt ans. En termes de caractéristiques cliniques importantes, c'est chez des patients porteurs d'adénocarcinome, des femmes, des patients non fumeurs ou alors ex-fumeurs sevrés depuis très longtemps, ou des petits fumeurs à moins de 10 paquets-année.

Les mutations les plus fréquentes sont au niveau de l'exon 19, avec une délétion ou une substitution L858R au niveau de l'exon 21. Ceci représente à peu près 80 % à 90 % des mutations EGFR qui sont ciblables. En troisième position on a l'insertion de l'exon 20 qui nous intéresse ici spécifiquement. Selon les études, on peut aller jusqu'à 12 % de mutations EGFR par insertion de l'exon 20.

Du fait de sa conformation modifiée au niveau de l'insertion de l'exon 20, on a de façon naturelle une résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase habituels. Des recherches restent clairement d'actualité chez cette niche de patients qui ne sont pas des patients lambda. Il s'agit plutôt de patients non fumeurs, donc cela reste important.

Pour mieux visualiser le rôle de cet EGFR, il faut savoir que c'est un récepteur membranaire à tyrosine kinase, qui a un rôle important dans la croissance tumorale. Sur les cellules tumorales, ces récepteurs du facteur épidermique de croissance vont être surexprimés ou alors mutés, et ici en l'occurrence, on parle essentiellement de mutations. Suite à cette liaison ligand-récepteur, on va avoir une cascade de signaux intracellulaires qui vont conférer à la cellule des mécanismes de prolifération cellulaire, de recrutements de nouveaux vaisseaux, et donc permettre à la cellule cancéreuse de s'accroître. On comprend par là qu'en bloquant ces récepteurs EGFR, on peut ainsi bloquer la croissance tumorale.

Ici, c'était tout simplement pour vous montrer les données dont on dispose d'un point de vue des thérapies avec notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase de classes 1, 2 et même 3, la chimiothérapie et l'immunothérapie, et ceci était dans une étude rétrospective allemande avec au total 856 cas. Dessus, ils avaient pu extraire les données de 260 patients et je voulais par là montrer, que ce soit sur les données en survie sans progression ou en survie globale, qu'on restait quand même sur des résultats très peu satisfaisants. Par exemple, pour les EGFR-TKI, il y avait aussi bien l'afatinib qui était utilisé dans environ 48 % des cas, l'osimertinib, la chimiothérapie et les inhibiteurs de checkpoints. Comme vous pouvez le voir, au mieux avec

la chimiothérapie, on avait 5 mois de survie sans progression, ce qui reste quand même déplorable pour ce sous-groupe.

Dans l'étude qui nous intéresse ici spécifiquement, on est sur un anticorps bispécifique anti-EGFR et anti-MET. Dans l'étude PAPILLON, on avait un ratio de 1 pour 1 avec un groupe chimiothérapie seul et un groupe chimiothérapie et amivantamab. Les patients avec des métastases cérébrales étaient acceptés dans cette étude sous réserve qu'ils soient asymptomatiques et qu'ils n'aient pas reçu de corticothérapie dans les quinze jours avant l'inclusion.

Dans les deux bras, avec un début de traitement par amivantamab sur les quatre premières semaines sur un protocole hebdomadaire — et ce n'était qu'au cycle suivant qu'on passait sur un cycle toutes les trois semaines —, on a pu mettre en évidence que le traitement combiné amivantamab et chimiothérapie prolongeait de manière significative la survie sans progression par rapport au bras chimiothérapie seule. On avait aussi un taux de réponse assez intéressant puisqu'on avait, comme vous pouvez le voir, un petit p significatif dans le bras combiné chimiothérapie et amivantamab.

Au niveau des limites que je peux rapporter concernant cette étude qui, comme l'a déjà rapporté le chef de projet auparavant, était en ouvert, dans les cas de pathologie aussi sévère, c'est vrai que c'est toujours un peu difficile quand on a une tendance de ne pas proposer le traitement qui semble être le traitement le plus optimal, mais comme autres limites, je rapporterai des données de survie globale qui ne sont pas significatives. Je pense que le Professeur Chevret en parlera juste après.

Dans l'essai, ils cafouillent un peu en disant qu'il n'y avait pas vraiment de décès plus significatifs dans le groupe chimiothérapie et amivantamab et que finalement, il n'y a peut-être pas assez de recul et qu'une analyse finale de la survie globale serait prévue 48 mois après la randomisation du premier patient.

Le deuxième point important, c'est au niveau de la toxicité. On a des toxicités de grade 3, mais quand on regarde le tableau, on avait les toxicités hématologiques avec notamment la neutropénie dans 33 % des cas, la leucopénie dans 11 % des cas, qui sont des toxicités que l'on va aussi rencontrer sous chimiothérapie, mais si on s'intéresse spécifiquement aux toxicités de l'amivantamab, c'est vrai que d'un point de vue cutané, il y avait quand même une majorité de toxicités rapportées. Là aussi, dans l'étude, ils justifient en disant que même si ces toxicités étaient très importantes, la plupart étaient prises en charge en ambulatoire et qu'il y avait aussi probablement une part de toxicité du fait que l'on soit dans le cadre d'un receveur également important dans le tissu cutané et qu'en quelque sorte, probablement que cela interférerait également.

Après, du point de vue de l'incidence globale des événements indésirables graves et des décès, ils rapportent que c'était similaire dans les deux groupes et que pendant la période pandémique, il y avait deux décès dus au coronavirus. C'est un gros point d'interrogation de rapporter cela dans un essai clinique.

Globalement, il faut tenir compte de ces trois points limitants pour ces patients mutés EGFR et exon 20, mais il faut aussi savoir que jusqu'à présent, ce sont des patients chez qui on

n'avait pas de traitement ciblé efficace, mais à l'heure actuelle au prix quand même d'une toxicité non négligeable qu'il faudra bien monitorer. Je pense que j'en ai terminé. Merci.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- PAPILLON est un essai en ouvert qui était équilibré avec deux bras parallèles qui étaient stratifiés sur les métastases, l'ECOG et la prise d'anti-EGFR-TKI avant. Il y avait un switch possible après progression documentée. Le critère de jugement principal était la PFS avec des progressions évaluées par un comité indépendant, avec un effectif calculé de 200 événements requis pour montrer un bénéfice avec une réduction du risque quantifiée par un HR à 0,625.

Ce qui est appréciable dans cette étude, c'est que l'analyse était prévue en intention de traiter, même s'il y a des censures possiblement informatives — c'est un peu le bémol sur cet enthousiasme —, et puis il y avait deux critères hiérarchiques secondaires, le taux de réponse globale et la survie globale avec une analyse intermédiaire qui était prévue lors de l'analyse de la PFS.

Moi, je n'ai pas retrouvé l'hypothèse postulée sur le bénéfice en survie dans le protocole. Ils disent qu'il y a 210 décès qui étaient attendus, mais sans retrouver clairement quel était le bénéfice recherché.

On vous a dit qu'il y a un bénéfice en PFS qui dépasse les attentes puisque le HR est à 0,40 contre 0,625 attendu. On voit bien une belle différence des deux courbes de PFS.

L'effet est quand même porté, si on regarde ce critère qui est composite, par une réduction essentielle des premiers événements qui constituent les progressions, puisque cela représente 90 % des événements dans le bras amivantamab et 95 % dans le bras chimiothérapie. Vous voyez que la proportion parmi les événements de décès sans progression est possiblement augmentée dans le bras ACP, puisque cela atteint 11 % des événements contre 5 % dans le bras chimiothérapie.

On a demandé au laboratoire d'avoir une incidence cumulée des événements que constitue ce critère composite. On a juste reçu les incidences cumulées de progression, mais pas de décès sans progression, donc on ne peut pas avoir de comparaison formelle d'un surrisque de décès précoce avant progression chez ces malades. Il y avait 13 % de censures qui étaient possiblement informatives, mais qui étaient réparties de manière identique dans les deux bras, et enfin, sur le forest plot, même s'il n'y a pas de test d'interaction, on constate (c'est le dernier sous-groupe qui est évalué sur ce forest plot) une hétérogénéité d'effets possible en fonction de la présence antérieure de métastases cérébrales, même si elle n'est pas testée formellement.

Sur la survie, on a un recul médian de 6 mois après la fin des inclusions, ce qui représente à peu près 2 ans et demi après le début. On a un suivi médian d'à peu près 15 mois. L'analyse intermédiaire qui a été faite au moment de l'analyse de la PFS a observé 70 décès sur les 85 qui étaient attendus à ce moment-là. Vous voyez que les courbes ne montrent pas de différence. Là encore, il y a un effet possiblement retardé. On retrouve aussi une petite mortalité possiblement précoce dans les 6 à 9 premiers mois.

L'effet n'est pas significatif puisque la borne supérieure est à 1,09, donc elle est compatible avec une absence d'effet du traitement. On n'a pas non plus de test de la proportionnalité des risques pour s'assurer de l'inconstance de l'effet dans le temps.

Enfin, comme on vous l'a dit, il y a une tolérance qui est marquée par des événements indésirables de grade 3 qui sont presque multipliés par 1,5 à 2.

En conclusion, les points positifs, pour moi, c'est un essai multicentrique qui a pris en compte des facteurs de stratification importants puisque ce sont les facteurs pronostiques dans cette maladie, qu'il y a un bénéfice qui est démontré avec 87 % de censures administratives dans les deux bras.

Les points négatifs, c'est l'essai en ouvert qui peut bien sûr conduire à un biais d'information dans cet essai, notamment sur les changements de traitement, d'autant plus que cela constitue des censures possiblement informatives, que le critère de jugement principal reste quand même un critère d'importance moindre que la survie chez ces malades, qu'il est porté par un bénéfice sur la survenue des progressions, mais sans bénéfice démontré sur la survie globale qui était le deuxième critère secondaire hiérarchisé, qu'on manque de données de la part du laboratoire pour étayer l'absence d'une surmortalité précoce, notamment une augmentation possible de l'incidence cumulée de décès sans progression, et qu'il y a un effet possiblement hétérogène selon les métastases.

C'était ma question à l'expert sur la pénétration de ce médicament pour atteindre la barrière céphaloméningée ou pas, et puis la tolérance bien sûr comme on l'a dit jusqu'à présent. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Veux-tu répondre là-dessus, Marina ?

Mme le Dr NGUENANG, membre de la CT.- Oui. C'est vrai que du point de vue de la diffusion hématoencéphalique, je n'ai pas recueilli de données précises, mais effectivement, j'ai lu dans un des articles, sans vouloir donner de résultats erronés, qu'elle était malgré tout correcte, mais ce n'est pas une donnée chiffrée. Je peux peut-être laisser le temps de poser les questions et juste retrouver le document dans lequel j'avais lu les informations portant sur cette diffusion hématoencéphalique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous te laissons regarder. Jean-Christophe ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour vos présentations. J'avais deux questions. Alors effectivement, on est frappé par cette discordance entre les mesures d'efficacité et le critère le moins pertinent qui est la rechute comparativement à la mortalité. Est-ce qu'on peut imaginer que le traitement de rattrapage en cas de rechute pourrait expliquer le fait que, malgré un suivi qui commence à être relativement prolongé, on n'observe pas de différence sur le critère plus pertinent qui est le décès ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Autant que je m'en souviene, il y a 137 malades qui ont reçu un nouveau traitement, donc c'est quand même beaucoup. Il y a 87 % des malades qui ont progressé dans le bras chimiothérapie qui ont reçu le traitement expérimental, mais seulement 65 avant la date de point, donc ça limite un peu plus sur 94, mais c'est quand même beaucoup.

Par ailleurs, je trouve que le suivi est quand même court en survie, puisque tu as une médiane de 15 mois, donc on ne doit pas avoir une puissance extrême pour pouvoir démontrer un effet significatif, d'autant qu'il me semble qu'on est encore dans une situation où les risques sont possiblement non proportionnels, et donc c'est des situations où la puissance est diminuée pour démontrer un bénéfice en survie, que ce soit sur le test du log-rank ou via un modèle de Cox qui estime un HR global. Je ne sais pas si ça répond à ta question, mais effectivement, si les malades sont rattrapés, on est en train de comparer la prise du traitement d'emblée versus sa prise secondaire après progression, ce qui me semble être une question intéressante aussi en soi.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai une deuxième question sur la courbe de survie concernant l'overall survival. Pour un hazard ratio à 0,67, on prendrait du cardiovasculaire, on dirait que la taille de l'effet est pertinente relativement à d'autres thérapeutiques, je ne sais pas comment dire, mais quand on voit les courbes de survie, on a surtout l'impression qu'elles sont superposées.

À partir de la partie terminale de l'abscisse, où il y a moins de patients suivis, je ne sais pas si vous avez été aussi frappée par cette discordance. On se dit qu'avec 0,67 de HR, un intervalle de confiance de 1,09, on doit avoir quand même des courbes qui se dissocient beaucoup, et en fait...

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour moi, c'est quelque chose que je trouve important à signaler. D'abord, je voulais dire que l'appréciation visuelle que vous avez d'une différence entre deux courbes dépend énormément de la façon dont la courbe est présentée. Celle-ci est relativement tassée sur le plan vertical. Je pense que si tu augmentes un peu la hauteur de l'axe des Y, si on tire la courbe vers le bas, on aura une impression de différence bien plus grande.

Tout cela pour insister sur le fait qu'effectivement, ce n'est pas en regardant deux courbes que l'on peut apprécier une vraie différence en termes de bénéfices pour la population traitée, de la même façon que le HR ne fait que mesurer globalement sur le suivi, en fonction des données dont on dispose, l'augmentation du risque d'événement d'un bras par rapport à l'autre, dans un modèle où il est constant dans le temps, ce qui n'est sûrement pas le cas ici.

C'est pour cela que je trouve qu'on devrait demander, et ce n'est pas la première fois que je le dis, à avoir une différence de survie moyenne tronquée dans les deux bras, que ce soit ici à 18 ou à 24 mois, pour pouvoir quantifier de façon plus simple et notamment très interprétable pour tout le monde le gain moyen apporté en espérance de vie par le traitement.

Mme le Dr NGUENANG, membre de la CT.- J'ajouterai peut-être juste que le critère principal était quand même plutôt la PFS que l'OS, même si effectivement on aime bien que tout aille dans le même sens, et on voit la différence qu'on a en PFS, chez des patients chez qui on ne dispose finalement de rien.

Ce que j'ai oublié de dire, c'est qu'actuellement, dans la stratégie thérapeutique, même au niveau du référentiel AURA 2024, le référentiel Rhône-Alpes, en première intention ce sont des patients chez qui on va proposer une inclusion dans les essais cliniques et si on n'a pas

d'inclusion dans les essais cliniques, sachant que jusqu'à il y a quelques années, on n'avait pas d'essais cliniques ouverts, c'était des patients qui bénéficiaient d'une chimiothérapie seule.

Même si on a beaucoup de signaux d'alerte, que ce soit en termes d'OS, en termes de toxicité, je pense que cela reste quand même un résultat pour lequel, en tant que clinicienne, on est content de pouvoir proposer cette association aux patients qui, pour la plupart, comme on l'a vu, vont être des patients non fumeurs, des femmes, donc un profil de patients assez particulier pour lequel, jusqu'à présent, on n'avait pas grand-chose à proposer.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Au niveau du Bureau, on rejoignait en partie les conclusions de Marina. C'est-à-dire qu'on proposait un SMR important et une ASMR IV, du fait notamment de l'incertitude qu'il y a sur cette surmortalité précoce, ainsi qu'une absence d'ISP. Je vous laisse voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 22 voix pour une absence d'ISP. Pour le SMR, j'ai 22 voix pour un SMR important. Concernant l'ASMR, j'ai 21 voix pour une ASMR IV et 1 voix pour une ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, donc c'est une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV. Je fais une petite parenthèse pour ceux qui sont sur site, merci de mettre vos micros quand vous votez parce que ceux à distance ne vous entendent pas et dans la mesure où l'on entend tous les votes, c'est important qu'il y ait une équité d'ambiance globale de vos choix.