



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 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. RYBREVANT - Examen — Pré-AMM — Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous terminons avec RYBREVANT. Nous faisons entrer Ivan Pourmir.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Pourmir en situation de conflit d'intérêts.

(M. le Pr Ivan Pourmir rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Pourmir. Toutes nos excuses pour le gros regard que nous vous avons infligé. Nous avons un dossier difficile. Nous allons voir ensemble RYBREVANT, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous vous passerons la parole, puis à deux experts internes, Serge Kouzan et Sylvie Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit d'une demande d'accès précoce pré-AMM pour RYBREVANT, l'amivantamab, qui est un anticorps bispécifique anti-EGFR/MET. L'indication pour laquelle le bénéfice/risque a été donné positif par l'ANSM est en association au carboplatine et pemetrexed dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé, avec des mutations du récepteur EGFR par délétion dans l'exon 19 et substitution dans l'exon 21, et chez des patients en échec d'un traitement par un ITK de troisième génération.

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande d'accès précoce sont les résultats de l'étude MARIPOSA-2. C'est une étude de phase 3, de supériorité, randomisée, en trois groupes parallèles, en ouvert, qui a comparé l'association amivantamab-carboplatine-pemetrexed, éventuellement avec lazertinib, un autre ITK de troisième génération mais qui n'est pas disponible en France, à l'association de carboplatine et pemetrexed, la chimiothérapie classique, chez des patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde, localement avancé ou métastatique, avec cette mutation d'EGFR dans les exons 19 et 21.

Ce caractère non épidermoïde n'est pas spécifié dans le libellé de l'indication pour lequel le BR est positif par l'ANSM.

Il est à noter que les associations avec le lazertinib et la trithérapie amivantamab-carboplatine-pemetrexed ne fait pas l'objet de la demande d'AMM ni de celle de l'accès précoce, mais c'était les bras qui étaient dans cette étude et qui ont fait l'objet d'un amendement, pour que l'on évalue l'association amivantamab-chimiothérapie versus chimiothérapie.

Il y a eu, dans ces bras, près de 400 patients randomisés, 131 dans le groupe amivantamab-chimiothérapie et 263 dans le groupe chimiothérapie. Sur le critère de jugement principal, les résultats ont montré une différence significative sur la survie sans progression d'un peu plus de 2 mois sur la médiane de survie sans progression, avec un hazard ratio à 0,48. Il y a des médianes de survie sans progression de 6,28 versus 4,17.

Sur les critères de jugement secondaires qui étaient hiérarchisés, il y a une différence significative qui a été démontrée sur le taux de réponse objective de 63,8 % dans le groupe amivantamab + chimiothérapie versus 36,2 dans le groupe chimiothérapie seule. Dans une deuxième analyse intermédiaire dont on vient d'avoir les résultats, il y a une démonstration de la survie globale avec une médiane de survie dans le groupe amivantamab de près de 18 mois versus 15,3 mois dans le groupe chimiothérapie seule. Les données de qualité de vie sont vraiment exploratoires et ne peuvent pas être retenues.

En termes de tolérance, il y a un profil de tolérance clairement dégradé dans l'association amivantamab + chimiothérapie par rapport au groupe chimiothérapie seule, notamment sur les effets de grade au moins 3. Il y a presque 3 patients sur 4 qui ont des effets indésirables de grade 3 dans le groupe amivantamab + chimiothérapie alors que c'est 1 sur 2 dans le groupe chimiothérapie seule.

Les effets graves concernent à peu près 1 patient sur 3 dans le groupe amivantamab, et simplement 1 sur 5 dans le groupe chimiothérapie seule. On note des effets indésirables d'intérêt, notamment des rashes chez 70 % du groupe amivantamab-chimiothérapie. On note également des événements thromboemboliques veineux, des pneumopathies et des réactions liées à la perfusion.

Je dis un petit mot sur le PUT-RD, parce que les critères d'éligibilité et de contre-indication qui sont indiqués ne sont pas conformes à l'indication retenue. Comme je vous l'ai indiqué, dans l'indication, il n'y a pas de précision sur l'histologie non épidermoïde, qui est notée. Il n'y a pas non plus de précision sur l'ITK anti-EGFR de troisième génération qui est utilisé, alors que dans l'étude MARIPOSA-2 que je viens de vous présenter brièvement, les patients sont en échec d'osimertinib.

Sur les variables d'efficacité, il n'y a pas de souci particulier. Ce sont des données de survie, de qualité de vie, de temps jusqu'à l'arrêt ou au décès du patient.

Je vais laisser la parole à Ivan Pourmir, qui est notre expert externe. Ensuite, Serge Kouzan et Sylvie Chevret, en tant que membres référents, pourront s'exprimer.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.

M. le Pr POURMIR.- Merc beaucoup, bonjour à tous. Je n'ai pas de lien d'intérêt pour ce dossier.

Pour se donner un ordre de grandeur, on peut estimer à environ 1 500 nouveaux cas par an les cancers du poumon EGFR muté qui présentent ces deux mutations concernées par la demande, qui regroupent environ les trois quarts des mutations d'EGFR des cancers du poumon métastatiques EGFR muté.

C'est un cancer qui a une biologie particulière. On peut parler volontiers de cancer explosif, souvent, dans ce cas, et qui va se distinguer des autres cancers du poumon non à petites cellules. Cela atteint très facilement tout un tas d'organes et donne des métastases partout, à des endroits où on n'en trouverai pas habituellement (la peau, beaucoup le système nerveux central, le cerveau en particulier, des méningites, des carcinomes péritonéales).

Ces localisations métastatiques partout ont un retentissement très important chez les patients. Bien sûr, c'est considéré comme incurable pour l'instant au stade métastatique, et ce n'est pas un traitement pour lequel on peut attendre de mettre en place quelque chose d'efficace. Les patients décèdent rapidement en l'absence de traitement efficace, et surtout en deuxième ligne après échec d'osimertinib, qui est le traitement de référence de première ligne.

Cela dit, la première ligne est l'osimertinib. Très souvent, il y a un excellent résultat initial, mais malheureusement, le cancer progresse d'une manière ou d'une autre. En deuxième ligne, la référence est une chimiothérapie classique, un doublet à base de platine, souvent carboplatine. Le plus souvent, ces mutations surviennent dans des adénocarcinomes, donc l'autre chimiothérapie associée est le pemetrexed. [inaudible — coupure son — 3:27:56] thérapie ciblée, mais sans vraiment des niveaux de preuve très forts, une thérapie qui va cibler les nouvelles mutations qui peuvent apparaître et conférer des résistances au cancer.

Il y a un cas particulier. Ce sont ces patients dits en oligoprogression. Cela veut dire qu'en fait, c'est seulement un nombre limité de localisations. Il n'y a pas vraiment de seuil consensuel, mais cela peut être une métastase, deux ou trois, qui vont grossir tandis que le reste est maîtrisé. Dans ce cas, c'est pareil, il est difficile [inaudible — coupure son — 3:28:40] traiter localement ces sites avec des choses comme la radiothérapie, et conserver le traitement, par exemple l'osimertinib, qui est en cours et qui conserve son efficacité le reste du cancer. Il est important d'avoir cela en tête pour jauger les résultats et l'indication du médicament dont on parle aujourd'hui.

Nous sommes un peu coincés, et en même temps, nous n'avons pas beaucoup d'évaluations head-to-head pour savoir si c'est la chimiothérapie classique qui est le mieux quand le cancer progresse sous osimertinib. Est-ce que c'est mieux de mettre une thérapie ciblée sur le mécanisme de résistance. C'est pareil, cela va être au cas par cas. Cela dépend probablement des mutations qui apparaissent. Est-ce que c'est mieux, dans le cas précis où c'est une oligoprogression, de maintenir le traitement par osimertinib et de s'attaquer à ces quelques sites qui peuvent être ciblés par de la radiothérapie, triothérapie et autres ?

Le besoin médical n'est pas bien couvert quand même puisqu'une fois que le patient progresse sous osimertinib, déjà, on ne sait pas quelle est la meilleure stratégie, et puis dans la plupart des cas — je mets à part les oligoprogressions -, le pronostic est sombre et l'espérance de vie réduite à quelques mois.

Là, l'essentiel des données apportées, c'est une étude pivot appelée MARIPOSA, de phase 3, dont le chef de projet a parlé.

Je reviens sur le fait que ce sont exclusivement des carcinomes non épidermoïdes, donc essentiellement des adénocarcinomes pulmonaires, qui ont été inclus dans cette étude. Ce ne sont pas des carcinomes épidermoïdes, alors que la demande d'accès précoce recouvre aussi potentiellement les carcinomes épidermoïdes.

Ce sont des patients avec des carcinomes non épidermoïdes qui reçoivent la chimiothérapie, qui est le meilleur standard dans ce cas, qui est le pemetrexed associé à un seul de platine.

Sinon, comme d'habitude, les patients ayant un état général dégradé, c'est-à-dire un performance status supérieur ou égal à 2, sont exclus.

Parmi ces patients, nous n'avons pas l'information sur la proportion qui est dans cette situation particulière dont je vous ai parlé, d'oligoprogression sous osimertinib, ou qui auraient d'autres mutations qui pourraient être ciblées par des inhibiteurs spécifiques.

Le comparateur, c'est cette chimiothérapie classique, le doublet à base de platine qu'on recommande de façon générique dans les cas où l'on n'a pas d'autre mutation ciblable ou d'oligoprogression avec une autre stratégie faisable.

C'est un critère qui paraît acceptable à première vue, mais en même temps, on a cette inconnue de la proportion de patients qui auraient été en oligoprogression et auraient peut-être bénéficié d'une autre stratégie, de garder l'osimertinib et faire un traitement local.

Concernant la pertinence clinique, la PFS est toujours un critère de substitution, bien sûr, mais c'est quand même un des cas où la PFS est bien validée et corrélée à l'OS, et où l'on voit clairement sur le terrain une évolution entre la masse tumorale mesurée au scanner ou cliniquement et la survie et la qualité de vie des gens.

Nous avons une revue indépendante centralisée des examens de radiologie pour mesurer la PFS. C'est bien, puisque sinon, les investigateurs n'étaient pas en aveugle du traitement.

Par contre, la poursuite ou l'arrêt du traitement était décidé par les investigateurs en fonction aussi de leur évaluation de la progression ou non des patients, donc même si on a une revue en aveugle centralisée, cette intervention des investigateurs va quand même aussi peut-être déséquilibrer l'exposition au traitement des patients.

Il y a un petit biais d'attrition, on a l'impression, avec probablement des retraits de consentement précoces des patients au début de l'étude, ce qui est classique quand ils sont déçus par exemple d'avoir été randomisés dans le bras contrôle.

Là, ce sont les performances en survie sans progression selon la revue indépendante centralisée. Là, c'est tel que jugé par les investigateurs [inaudible — coupure son — 3:34:14] le bras contrôle chimiothérapie et d'autre part, plus optimiste avec les deux bras expérimentaux.

Comme je le disais, en fait, comme c'est quand même sur leur propre évaluation de la progression que les investigateurs se basent pour poursuivre le traitement ou pas, on peut imaginer que les patients du bras contrôle ont reçu un peu moins de chimiothérapie qu'ils auraient dû.

En particulier, vous voyez au début dans cette phase de début du traitement qu'il y en a un certain nombre qui ont été mis en progression par les investigateurs alors que les radiologues de la revue centralisée ne les considéraient pas comme en progression, donc ces patients ont reçu moins de cycles de carboplatine, qui est la chimiothérapie quand même la plus efficace et la plus active sur le cancer, mais que l'on ne peut pas prolonger longtemps parce qu'elle est très toxiques au niveau hématologique.

Inversement, par contre, les patients du groupe expérimental, peut-être, alors qu'ils auraient été déclarés en progression par la revue indépendante centralisée, n'étaient pas considérés comme progresseurs par les investigateurs, et ils auraient continué un peu plus la chimiothérapie, ce qui a peut-être biaisé un peu les choses. C'est une question qu'il faut se poser.

Malgré toutes ces réserves, en termes de proportion, on voit un fort accroissement de la PFS. Cela n'a pas l'air d'être grand-chose quand on dit « 2 mois de plus de survie sans progression » dans l'absolu, mais en gain relatif, c'est quand même beaucoup dans cette situation où — je mets encore à part les patients en oligoprogression — on se retrouve assez démuni, et quand le cancer repart de partout, effectivement, cela progresse très rapidement à plein de sites différents, et l'état général et la qualité de vie des patients se dégradent très rapidement. Ils décèdent aussi rapidement.

Pour moi, et par rapport à d'autres gains de PFS observés dans des situations similaires avec des maladies similaires, il paraît raisonnable d'espérer un gain aussi en survie globale, même si on imagine qu'il ne sera pas révolutionnaire.

Les autres résultats de survie globale, qui ne sont pas matures, sont rassurants et vont dans ce sens. Comme l'a dit aussi le chef de projet, il y a aussi une forte activité en termes de taux de réponse qui montre qu'il y a une activité anticancéreuse, et en plus qui est intéressante cliniquement pour ces patients, puisque comme je vous l'ai dit, ils se retrouvent avec des sites métastatiques un peu partout, symptomatiques, donc clairement, ils ressentent une différence quand on arrive à faire diminuer en taille le cancer.

Sur le début du suivi, vous voyez la revue centralisée par les radiologues. On voit notamment le traitement où on a ajouté le lazertinib qui est très toxique, et on voit ces petits événements qui arrivent entre les évaluations radiologiques, entre les marches de l'escalier, qui pourraient peut-être indiquer des décès, qui arrivent entre les évaluations radiologiques, ou des décalages des évaluations radiologiques à cause de problèmes de toxicité.

A l'inverse, pour la revue centralisée pour l'amivantamab-chimiothérapie, on a un phénomène où pour les deux premières évaluations, il y a très peu d'événements qui arrivent, et puis d'un coup il y a une sorte de rattrapage à la troisième évaluation, où on a une très grosse marche d'escalier. Je ne sais pas. Peut-être que le Professeur Chevret aura une idée pour cela, mais ce n'est pas habituel de voir cela.

Finalement, cela a l'air d'être quand même un gain en PFS important quand on regarde la réduction relative du risque de progression, et je pense que l'on peut raisonnablement attendre un gain significatif en OS à plus long terme quand l'essai sera mature.

Pour l'instant, la survie globale va dans le bon sens, ce qui est rassurant par rapport à une éventuelle surtoxicité, même si on a parlé d'événements thromboemboliques, notamment veineux, avec cet amivantamab dans les autres essais.

Une autre information que nous n'avons pas est la façon dont se fait la progression une fois qu'on progresse sous amivantamab, de la même manière qu'on disait que c'était une

information intéressante à avoir au début, à l'entrée dans l'essai, que de savoir comment était la progression sous osimertinib.

Si on a des patients qui progressent sous amivantamab mais qui ont tendance à progresser plutôt sous forme d'oligoprogression, c'est-à-dire seulement à quelques sites, c'est différent d'avoir une progression globale, partout, où le cancer grossit partout, puisque les perspectives ne sont pas les mêmes, et dans ce cas, on peut poursuivre le traitement et compléter avec des traitements ciblés comme la radiothérapie.

Vraiment, le taux de réponse [inaudible — coupure son — 3:39:42] métastatique symptomatique, je pense que cela se traduit par un bénéfice clinique.

On peut voir qu'il y a quand même un certain nombre de réponses qui sont en dessous du seuil défini par les critères RECIST pour être considéré comme une réponse partielle, mais vraiment, c'est assez impressionnant, même si malheureusement cela ne dure pas puisque la PFS reste faible.

Concernant la tolérance, forcément, comme toujours, il y a une fréquence supérieure de certains événements indésirables dans le bras amivantamab, mais en même temps, ce sont des patients qui globalement ont été traités plus longtemps. Ils ont été aussi traités plus longtemps par la chimiothérapie associée à l'amivantamab, puisqu'ils ont « gagné » 50 % de plus de survie sans progression. Il faut donc aussi quand même rapporter à ce temps d'exposition supplémentaire — non seulement à l'amivantamab mais à la chimiothérapie associée — les événements indésirables supplémentaires.

[inaudible — coupure son — 3:41:17] les mettre sur le dos d'un suivi plus long.

Il n'y a pas de toxicité majeure, contrairement à l'association avec le lazertinib, qui a l'air très toxique et qui a d'ailleurs motivé de changer le schéma d'administration. Il n'y a pas de toxicité rédhibitoire qui ferait hésiter, en tout cas chez des patients qui correspondent aux critères d'inclusion.

Il y a la toxicité épidermique, dermatologie, attendue avec un inhibiteur de l'EGFR, et puis la survie globale, avec ces données supplémentaires quand nous avons eues récemment communiquées par le laboratoire, est quand même rassurante aussi et ne montre pas de surmortalité toutes causes.

Cela reste convaincant pour l'instant. Bien sûr, c'est à confirmer avec la survie globale. On peut raisonnablement attendre un bénéfice clinique et en survie globale.

Pour les patients oligoprogresseurs, on ne sait pas trop ceux qui ont été inclus ou pas. Pour les patients qui auraient aussi un état général peut-être moins bon que ceux inclus dans l'étude, c'est pareil, on peut se demander si ce bénéfice clinique aura lieu, puisqu'il y a quand même plus de toxicité.

Par contre, extrapoler les résultats de cette étude pivot MARIPOSA-2 aux carcinomes épidermoïdes comme le suggère la demande d'accès précoce ne semble pas raisonnable, puisque ces carcinomes épidermoïdes qui n'étaient pas dans l'étude pivot ont quand même une biologie différente, et on les traite aussi avec une chimiothérapie qui n'est pas la même,

donc cela fait beaucoup de spéculations quant au bénéfice pour ces patients de mettre de l'amivantamab à l'aveugle à la chimiothérapie qu'on leur donne, qui n'est pas du carboplatine-pemetrexed, mais du carboplatine-paclitaxel habituellement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je vais ajouter deux-trois trucs. Le premier est la modicité de la taille de l'effet, même si elle est réelle. Dans les données que nous avons, il y a un différentiel sur la PFS, mais il se traduit par un différentiel bien moins important en ce qui concerne la survie globale, ou en tout cas les données qu'on en a, puisque le chef de projet parlait de 17 ou 16 mois versus 17-18 mois.

En fait, le différentiel en PFS ne se traduit pas dans la même proportion par un différentiel d'OS. Je pense que cela peut être expliqué par le fait qu'une certaine partie, et même une partie importante de ces cancers, ont une certaine cinétique lente entre le moment où cela recommence à progresser et le moment où cela va emporter le patient.

Il y a une iatrogénie importante, qui n'est pour le moment pas rédhibitoire mais qu'il conviendra, je pense, de scruter quand nous ferons le droit commun. Je pense qu'en ce qui concerne l'accès précoce, le pari de dire « oui » est raisonnable.

Je voulais juste redire dans quel cadre on se situait, parce que nous avons déjà vu l'amivantamab, mais dans des situations un peu spéciales. C'était quand il y avait des mutations EGFR spécifiques qui étaient résistantes d'emblée aux inhibiteurs de tyrosine kinase habituels, et en particulier à l'osimertinib.

Là, nous le voyons dans les mutations EGFR communes qui sont sensibles à l'osimertinib, et on les voit quand elles deviennent résistantes à l'osimertinib. Comme le disait Monsieur Pourmir, il est dommage que l'on n'ait pas de données quant à savoir quels sont les mécanismes de résistance soit au niveau de l'osimertinib, soit quand le cancer va échapper à l'amivantamab.

La diapositive suivante est une donnée sur la tolérance. Quand on regarde les décès, et d'abord si on regarde les chiffres globaux, on a 27 morts dans la chimiothérapie, 26 dans le bras qui a été étiqueté trop toxique (amivantamab-chimiothérapie-lazertinib), et entre les deux, 21. En fait, le différentiel, en termes de morts, n'est pas extraordinairement élevé pour le moment.

Par contre, on voit dans le cadre vert qu'il y a moins de morts du fait de la progression de la maladie. Par contre, il y a plus de morts pour des événements indésirables divers et variés. Il faudra voir à moyen terme quel est le bilan des courses.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tout le monde en a assez, donc je vais aller vite. Je voulais revenir sur le fait que c'était un essai en ouvert. Cela a été dit. Il y avait trois bras au départ, et le laboratoire a changé sa stratégie, son objectif, puisqu'au départ, vous voyez que c'était un essai 2 : 2 : 1, et le bras qui a été choisi et que l'on nous présente aujourd'hui était

le bras faible, disons, puisque c'est celui qui avait une seule affectation versus deux fois plus de patients dans les deux autres bras.

Cela se revoit aussi dans le design de l'étude et surtout sa planification, puisqu'il y avait deux comparaisons qui étaient prévues, A versus B et C versus B, et initialement, la justification portait sur la comparaison A versus B, avec la recherche d'une démonstration d'effet avec un HR à 0,65. Puis, il y a eu des amendements, avec deux comparaisons qui sont intervenues.

La deuxième chose est que les censures étaient possiblement informatives. Dans un essai en ouvert, censurer les malades qui ont raté une visite ou qui ont progressé ou qui changent de traitement, cela peut être problématique. Enfin, il y avait des critères secondaires clefs, l'ORR et la survie, avec deux analyses intermédiaires définies sur la survie après un nombre de décès total sur le bras A + B ou A + B + C, mais pas A + C, par exemple. Bref.

Enfin, le risque alpha était plutôt contrôlé à travers une hiérarchie sur les critères primaires et secondaires et une correction de Lan-deMets par rapport aux analyses intermédiaires, mais la comparaison A versus C était dite descriptive. C'est pourtant celle qui a été retenue et que nous discutons aujourd'hui.

Sur les résultats, le suivi médian est faible, puisque c'est inférieur à 1 an. Concernant la PFS, vous êtes revenus sur les médianes de 6 mois versus 4 mois, avec un HR supérieur à celui escompté, puisqu'il est de l'ordre de 1 sur 2.

J'ai retenu, comme Serge, d'une part qu'il y a des décès. Là, l'effet est porté essentiellement par les progressions, mais vous voyez qu'il y a quand même des décès qui avoisinent les 10 % des malades dans les deux bras expérimentaux, et il y a ce que j'appellerais un bras de vérification potentiel, puisque dans cet essai en ouvert, c'est dans le bras chimiothérapie qu'il y a le plus de sorties d'étude, de retraites de consentement ou d'absences d'évaluation dans le suivi, qui peuvent quand même aussi avoir conduit à une censure informative.

Enfin, comme l'a dit Serge, l'effet sur la mortalité n'est pas significatif sur l'analyse intermédiaire 1, qui a été faite après 92 décès, puisque vous voyez que les deux intervalles de confiance, que ce soit C ou A versus B, contiennent la valeur d'absence d'effet qui est de 1.

Enfin, comme l'a dit Serge, je voulais aussi revenir sur la toxicité. Vous voyez qu'elle ne fait qu'augmenter, de 48 % dans le bras chimiothérapie à 72 % dans ce bras et à 92 % si on ajoutait le lazertinib.

Ce qui m'a le plus gênée, encore une fois, c'est cette sélection post hoc du bras expérimental retenu par le laboratoire au vu des résultats sur un essai à trois bras qui était planifié pour démontrer la supériorité d'un autre bras.

Je suis allée vite parce que je pense qu'il est tard et que vous avez déjà tout dit.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous les trois. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Monsieur Pourmir, puis-je vous demander de préciser le périmètre que vous souhaitiez ? Il faut que ce soit bien clair pour nous.

M. le Pr POURMIR.- Le souci, pour moi, c'est que l'accès précoce est demandé pour tous les cancers du poumon non à petites cellules porteurs des mutations d'EGFR exon 19 L858R. Le souci, c'est que cela intègre des carcinomes épidermoïdes, tandis que l'étude pivot qui nous apporte toutes les données n'incluait que des carcinomes non épidermoïdes, donc pour moi, il n'est pas raisonnable d'étendre aux carcinomes épidermoïdes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pensez-vous qu'il vaut mieux le limiter aux non-épidermoïdes ou exclure les épidermoïdes ? C'est un peu de la sémantique.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous ne pouvons pas. C'est un accès précoce pré-AMM.

M. le Pr COCHAT, Président.- Si, Michel, nous pouvons restreindre. Nous ne pouvons pas élargir, mais nous pouvons restreindre.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Est-ce que je peux poser une question à Ivan Pourmir ? Personnellement, je n'ai jamais vu d'épidermoïde muté EGFR. En avez-vous déjà vu ?

M. le Pr POURMIR.- Je n'en ai jamais rencontré dans ma pratique. Après, effectivement, c'est décrit dans des séries.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour moi, un muté EGFR, par définition, c'est un adénocarcinome.

M. le Pr POURMIR.- C'est sûr que les carcinomes épidermoïdes qui pourront le recevoir en pratique vont se battre en duel.

M. le Pr COCHAT, Président.- La question est de savoir si on restreint ou pas. Moi, je ne me rends pas compte. Je n'ai pas l'expertise pour.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Franchement, c'est une situation hyper exceptionnelle. Je ne sais pas si elle existe en dehors de quelques case reports.

Un chef de projet, pour la HAS.- On peut peut-être signaler que dans le libellé d'accès précoce, c'est aussi en association au carboplatine et pemetrexed, donc si j'ai bien compris, ce sont uniquement les non-épidermoïdes qui sont traités avec ce doublet carboplatine-pemetrexed. Cela limite de fait aux non-épidermoïdes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tu as raison, c'est une très bonne réponse. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Écoutez, je pense que vous avez été très clairs tous les trois. Merci beaucoup, Monsieur Pourmir, et à une prochaine fois.

(M. le Dr Ivan Pourmir quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il des questions ou des commentaires résiduels ? Je propose que nous votions pour ou contre, et nous reviendrons sur les quatre critères si la réponse est négative.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Il y a 15 voix pour et 1 voix contre.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc pour.