



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 LENGLINE, Vice-Président.- Du coup, il reste le deuxième dossier RYBREVANT, avec le Docteur Pourmir comme expert externe. On peut le faire rentrer. On a deux rapporteurs internes, Sylvie et Marina. Il n'y a pas de contribution d'association a priori.

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

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

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Bonjour, Docteur Pourmir, merci de nous rejoindre. On va évaluer le dossier RYBREVANT dans son indication en échec d'un traitement précédent, comprenant un ITK, qui est proche de l'indication que l'on avait vue déjà pour l'accès précoce en juin dernier, je crois, en association à la chimiothérapie. Je vais laisser la parole dans un premier temps au chef de projet pour présenter le dossier. Nous écouterons votre rapport après.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous évaluez la demande d'extension d'indication sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité RYBREVANT, l'amivantamab en dosage de 350 milligrammes en solution à diluer pour perfusion. L'amivantamab est un anticorps bispécifique anti-EGFR et anti-MET.

RYBREVANT a obtenu une extension d'indication en association au carboplatine et pemetrexed dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé avec mutation du récepteur EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 en échec d'un précédent traitement comprenant un ITK de l'EGFR.

Pour rappel, vous avez octroyé une autorisation d'accès précoce pré-AMM à RYBREVANT dans une indication restreinte aux patients en échec d'un précédent traitement par un ITK de l'EGFR de troisième génération.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP. La demande repose sur les résultats d'une étude de phase 3, l'étude MARIPOSA, de supériorité randomisée 2 pour 2 pour 1, en trois groupes parallèles, en ouvert, ayant comparé l'association amivantamab + chimiothérapie à base de carboplatine et pemetrexed plus ou moins lazertinib par rapport à une association de chimiothérapie, de carboplatine et pemetrexed.

Les patients ayant reçu lazertinib ne sont pas concernés par cette demande de remboursement. Les patients étaient des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde. Ils étaient en échec d'un précédent traitement comprenant un ITK de l'EGFR de troisième génération.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par un CRI en aveugle. Elle était significative, avec un hazard ratio de 0,48. Les médianes de survie sans progression étaient de 6,28 mois versus 4,17 mois, avec une différence de médiane de 2,11 mois.

Les critères de jugement secondaires étaient le taux de réponse objective et la survie globale. Le taux de réponse objective était significatif avec un odds ratio de 3,11. La survie globale était non significative sur les analyses intermédiaires 1 et 2. L'analyse finale est prévue pour courant 2025.

Les médianes de survie globale étaient de 17,74 mois versus 15,34 mois. La qualité de vie était exploratoire. Concernant la tolérance, elle était dégradée avec des effets indésirables de grade 3 ou plus chez les patients traités par amivantamab. Les effets indésirables d'intérêt particulier étaient le rash cutané à hauteur de 70 %, les événements thrombo-emboliques veineux à hauteur de 10%, les réactions liées à la perfusion à hauteur de 60 % et les pneumonies interstitielles à hauteur de 1,5 % dans le groupe traité par amivantamab.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Docteur Ivan Pourmir en qualité d'expert externe, au Docteur Marina Nguenang et au Professeur Sylvie Chevret en qualité de référents internes. Je leur laisse la parole.

M. le Pr POURMIR.- Bonjour à tous. Je vous remercie pour votre confiance sur ce dossier. On peut passer rapidement, effectivement, tout ça pour dire qu'il s'agit d'une population ciblée quand même assez rare. Par contre, effectivement, c'est une situation globalement de cancer du poumon métastatique très grave, avec des cancers un peu à part quand ils sont mutés sur l'EGFR, qui ont tendance à pousser un peu partout, à être très symptomatiques, notamment dans le système nerveux central, donc le cerveau, la moelle épinière. Pour les quelques patients que cela concerne, il y a donc un véritable besoin.

Le chef de projet l'a très bien dit, c'est l'osimertinib en première ligne. Il a vraiment été montré qu'il doit être donné dès la première ligne et qu'il y a un avantage en survie pour les patients de le recevoir d'emblée, sans avoir eu d'abord un traitement par les ITK de première génération, et puis, il arrive de façon quasiment inéluctable que le cancer, après parfois une phase de lune de miel où l'osimertinib fonctionne très bien, devienne résistant, et là, on est assez démuné avec les traitements actuellement approuvés.

Dans le cas général, il y a la possibilité de faire une double chimiothérapie avec un sel de platine, cisplatine ou carboplatine, associé à une autre chimiothérapie. Dans l'écrasante majorité des cas, ces cancers mutés EGFR sont du sous-type histologique adénocarcinome. Pour ceux-là, il a bien été montré que la chimiothérapie à associer est du pemetrexed, celle qui était utilisée dans l'essai de pivot MARIPOSA que vous avez présenté le chef de projet, et une autre possibilité, sans que l'on sache vraiment bien si elle est préférable en termes d'efficacité — probablement de tolérance — est d'utiliser d'autres thérapies ciblées, d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase dans le cas éventuel, mais rare encore, où l'on aurait identifié une mutation de résistance à l'osimertinib qui soit elle-même ciblable par un médicament déjà sur le marché.

Le cas particulier qui se distingue vraiment des autres, ce serait des patients qui, globalement, ont toujours une bonne efficacité du TAGRISSO, mais qui ont seulement une ou deux lésions,

ou en tout cas un nombre limité de tumeurs qui se révèlent résistantes, tandis que le reste de la maladie est toujours sous contrôle ou en bonne réponse. Là, il est beaucoup plus intéressant de garder le traitement par osimertinib, qui est en plus bien toléré, et plutôt que de changer de traitement systémique, de faire des thérapies locales sur les tumeurs qui sont en résistance. Ce cas particulier, c'est difficile de dire s'il y a des patients qui étaient dans cette situation, qui ont été enrôlés dans l'essai de pivot MARIPOSA qui évalue RYBREVANT.

La demande de remboursement de RYBREVANT s'appuie sur une étude pivot, une phase 3 randomisée contrôlée MARIPOSA22. C'était exclusivement des carcinomes non épidermoïdes, probablement des adénocarcinomes. Comme à l'habitude, les patients qui avaient un état général avec un performance status de 2 ou supérieur étaient exclus. On n'a pas d'informations sur les patients qui étaient au moment de leur mise sous RYBREVANT en situation d'oligoprogression — dont on a dit qu'elle est bien particulière — ou qui avaient une résistance qui se faisait par mutation qu'on peut cibler par d'autres traitements.

Ensuite, le comparateur, si on fait abstraction de ces nuances, c'est ce qu'on peut utiliser en France et qui est recommandé, du carboplatine et du pemetrexed, notamment si les traitements locaux ne sont pas faisables et qu'il n'y a pas de mutation actionnable.

Les critères de jugement principaux et secondaires sont ceux qui sont utilisés de façon courante en oncologie et en oncologie thoracique.

Après, c'est un éternel débat sur la pertinence de la PFS, qui est un indicateur plus précoce de l'efficacité qui peut sembler suffisant pour un accès précoce. Ensuite, on peut se demander si c'est suffisant pour entériner les choses avec un remboursement. On peut se demander éventuellement si le remboursement est à réévaluer ensuite avec des résultats de survie globale plus matures.

L'essai était en ouvert, donc il n'y avait pas de placebo dans le groupe contrôle à la place du RYBREVANT, mais la PFS était mesurée par revue centralisée, donc c'est quelque chose qui est acceptable, même si cela ne résout pas tous les problèmes de l'essai en ouvert, notamment parce que les investigateurs peuvent se comporter différemment du fait de l'ouvert, notamment sur la prolongation du traitement pour un patient qui aurait été marqué comme progressateur par la revue centralisée, mais pas par les investigateurs.

Comme le chef de projet en a parlé, on pouvait penser qu'il y aurait un petit biais d'attrition, mais je pense que cela n'a pas touché une très forte proportion des patients inclus dans l'étude.

Voilà les courbes de survie de PFS principales, avec en bleu l'amivantamab et la chimiothérapie, qui est la combinaison que l'on évalue aujourd'hui.

Ce que l'on note, c'est que, certes, on a une médiane de survie sans progression dans le groupe expérimental de six mois et demi, ce qui semble médiocre et en même temps, il faut dire aussi que vu la gravité de la maladie, vu que ce sont des cancers très agressifs qui évoluent très rapidement, dans le groupe standard, elle est aussi très réduite, à quatre mois, donc ce n'est certainement pas une transformation radicale en termes d'efficacité néoplasique du pronostic.

de cette maladie. Néanmoins, si l'on parle en termes de survie médiane, c'est quand même un accroissement de 50 % de la survie médiane et un hazard ratio un peu moindre de 0,5.

La quantité d'effet, c'est une quantité en termes d'effet relatif importante. En termes de différence absolue, elle peut sembler n'être pas grand-chose. Après, on rentre dans des questions philosophiques. Est-ce que pour une personne, c'est quand même important de vivre quelques mois de plus en termes de survie globale ou d'avoir un cancer qui est contrôlé quelques mois de plus ? On ne sait pas ensuite, quand les patients progressent, sous quelle forme se fait cette progression. Est-ce qu'à nouveau, il y en a qui progressent sous forme d'oligoprogression avec seulement quelques tumeurs et puis la plupart de la maladie qui reste contrôlée ?

La survie globale est toujours immature. Par rapport à la demande d'accès précoce, il y avait des résultats d'analyses intermédiaires ultérieures qui ont été donnés, mais il s'agissait toujours d'une analyse intermédiaire avec une survie globale qui, de façon cohérente, est supérieure dans le groupe amivantamab plus chimiothérapie, même si on est en dessous du seuil de significativité qui était retenu pour cette analyse intermédiaire.

Cela ne préjuge pas du résultat de l'analyse finale, mais c'est quand même quelque chose de cohérent avec la PFS et qui est rassurant dans la mesure où, au sein de cette étude, les patients ne souffrent pas d'événements indésirables de toxicité tellement forte qu'elle donnerait un résultat en OS qui est discordant en survie globale, tandis qu'on peut s'inquiéter quand même pour la combinaison dans la même étude avec le lazertinib en plus, où là, typiquement, on a l'impression d'avoir affaire à un traitement qui retarde la progression chez quelques patients, mais qui est tellement toxique que cela ne se traduit pas par un accroissement encore de la survie globale.

Le taux de réponse semble très intéressant. Comme je vous l'ai dit, ce sont des cancers souvent avec une forte masse tumorale, des métastases mal placées, symptomatiques, et donc même si ce n'est pas forcément un effet qui se prolonge très longtemps dans le temps, cela peut être intéressant pour la qualité de vie et les symptômes ressentis par le patient de pouvoir faire diminuer en volume ces tumeurs avec un traitement qui a un fort taux de réponse.

Après, c'est rare, pour apprécier ce taux de réponse, on n'a pas d'information plus détaillée sur la charge tumorale en volume absolu qu'avaient les patients. C'est-à-dire que si votre cancer est un petit pruneau et que vous l'avez fait diminuer de plus de 30 % de diamètre, c'est considéré comme une réponse, mais finalement, ce n'est pas un résultat miraculeux. Par contre, si vous partez d'une pastèque ou d'un melon et que vous l'avez fait diminuer de 30 % de diamètre, là, c'est clairement quelque chose qui change la donne.

Là, pour ces patients, on voit globalement un taux de réponse très impressionnant, même si on ne sait pas quel était le point de départ en termes de volumes tumoraux.

Ici, ce sont les waterfall plots qui montrent les taux de réponse. Pour la tolérance, ce que j'ai noté, c'est qu'on avait une mise à jour des données de survie globale, mais pas d'événements indésirables, en tout cas dans les documents qui m'ont été fournis, ce qui est dommage,

puisque ça a l'air d'être une thérapie qui est quand même délicate à manier dans le contexte de patients qui ont de gros cancers symptomatiques et qui sont fragiles.

Après, c'est vrai que les données de safety, d'événements indésirables, prennent aussi plus de temps à être colligées, mises en forme, etc., que juste le statut vivant ou mort. Pour l'interprétation des données de safety qui étaient en notre possession, il faut toujours garder en tête que l'exposition est plus longue dans le bras amivantamab que le bras contrôle.

Cela peut augmenter artificiellement. Quand on prend les incidences brutes de certains événements indésirables, on peut voir des choses qui apparaissent plus souvent dans le groupe expérimental, simplement parce que les patients ont été suivis plus longtemps aussi, donc il ne faut pas le négliger. Toutefois, on note des neutropénies et des thrombopénies qui arrivent dès les premiers cycles, dès les premières cures de traitement.

S'il y a un déséquilibre là-dessus, si c'est quelque chose qui survient précocement, ce n'est pas simplement un biais lié à la durée de suivi accrue parce que le traitement marche, mais peut-être vraiment une toxicité supplémentaire dont le mécanisme reste à creuser. C'est vrai que chez les quelques patients que j'ai eus qui étaient traités par amivantamab, j'ai pu aussi personnellement constater ce type d'événement indésirable. Sur le papier, on ne voit pas de toxicité rédhibitoire, mais c'est vrai que cela reste à manier avec prudence.

Je serais très prudent d'utiliser ce traitement sur des patients qui sortent de la stricte population incluse dans l'essai pivot et je pense qu'il y aurait un risque assez important d'avoir une balance bénéfice-risque qui devient négative quand on s'éloigne de ces critères d'inclusion.

On peut se poser la question de la qualité de vie. Il y a quelques résultats de qualité de vie qui ont été évoqués. La question des effets cutanéomuqueux du traitement a été balayée d'un revers de la main dans le dossier tel que présenté en disant que cela donne des rashes, comme les autres inhibiteurs de l'EGFR mais en pratique, ce que l'on constate maintenant avec un peu de recul sur les patients inclus dans les essais cliniques et dans les accès précoces de l'amivantamab, c'est que cette toxicité cutanée et muqueuse est quand même beaucoup plus marquée que ce que l'on a avec les inhibiteurs d'EGFR habituels, et c'est vraiment quelque chose qui peut avoir un retentissement important, entraîner des hospitalisations, entraîner une qualité de vie dégradée.

En conclusion, c'est intéressant d'avoir ce traitement dans la panoplie dans le cas d'un cancer et d'une situation où il y a vraiment peu d'options. Il faut voir si l'on peut se satisfaire de données d'OS qui restent encore immatures, même si elles sont cohérentes, à manier avec beaucoup de prudence quand on s'éloigne des critères d'inclusion de l'étude pivot.

Là, on peut se demander si l'on ne peut pas tomber dans une balance bénéfice/risque qui devient défavorable, comme l'a souligné le chef de projet, surtout quand on propose d'utiliser cela dans des carcinomes épidermoïdes où l'on sait bien maintenant que la chimiothérapie qui est combinée, le pemetrexed, n'est pas la chimiothérapie optimale. Pour les patients qui auront un profil de progression un peu différent, comme une oligoprogression, c'est-à-dire la progression dans quelques sites alors que le reste de la maladie est bien contrôlée sous

TAGRISSO, là aussi, il y a une incertitude à savoir si le jeu en vaut la chandelle de leur apporter ce traitement très toxique. Je vous remercie.

Mme le Dr NGUENANG, membre de la CT.- Merci bien. Cela va être beaucoup plus court que le Docteur Pourmir.

Juste pour rappel, on s'intéresse ici, contrairement à précédemment, aux mutations les plus fréquentes, les délétions exon 19 et L858R exon 21, qui représentent 85 % à 90 % des mutations EGFR, avec, comme cela a été dit précédemment, un traitement de première ligne par osimertinib actuellement, qui est le gold standard chez les patients avec ces mutations, qui a montré une amélioration significative de la survie sans progression arrondie à 19 mois versus 10 mois avec les inhibiteurs de première génération, et également une amélioration significative en termes de survie globale à 38 mois versus 31 mois en faveur du bras d'osimertinib.

En regardant un peu au fil du temps sous traitement quels sont les mécanismes de résistance qui peuvent apparaître sous osimertinib, on a différents types de mécanismes, et c'est pour cela que je remettais les recommandations ESMO parues en 2022 qui sont quasiment similaires à celles de FLAURA 2024 pour montrer que sous osimertinib, les mécanismes de résistance peuvent être variables. Il est donc très important de bien préciser qu'ici, dans MARIPOSA-2, sauf erreur de ma part, il n'est pas mentionné qu'ils ont fait des rebiopsies systématiques pour justement cibler encore plus les patients ayant développé une amplification génique de MET.

A l'heure actuelle, ce qui est recommandé c'est de réaliser une rebiopsie avec analyse moléculaire complète, donc rebiopsie tissulaire, rebiopsie liquide avec la recherche de l'ADN tumoral circulant, et ce traitement de deuxième ligne est un peu orienté en fonction de ces résultats de rebiopsie puisqu'on peut avoir une transformation histologique avec une transformation en carcinome à petites cellules, un carcinome épidermoïde.

On peut avoir effectivement les amplifications de MET et il y a une étude française rétrospective multicentrique qui a porté sur à peu près 230 sujets dans 9 centres pour étudier les principaux mécanismes de résistance et dans cette étude, l'amplification de MET était présente dans 11% des cas. C'est donc peut-être cette sous-population à prioriser pour le traitement de deuxième ligne par amivantamab.

Ensuite, on va avoir les patients qui vont, comme vous le voyez, rester avec des mutations qui peuvent rester sensibles aux inhibiteurs, et cette fois de première génération, comme cela peut être le cas avec l'apparition d'une mutation C797S. Après on a l'autre cas de figure qui présente quand même une grande partie des cas où on n'aura pas de cible targetable, et là effectivement peut-être se repose aussi la question, en fonction de la qualité de notre biopsie, de savoir si on n'est pas passé à côté d'une anomalie moléculaire non mise en évidence, et dans ce cas de figure aussi, l'association d'une chimiothérapie à l'amivantamab peut prendre toute sa place.

C'était le point principal.

Après, du point de vue des résultats de l'étude MARIPOSA-2 en elle-même, ils vous ont déjà été présentés à deux reprises. Ce que je voulais ajouter, c'est qu'on a également une différence significative au niveau de la survie sans progression au niveau intracrânien, puisque dans cette étude, les patients avec des métastases cérébrales étaient inclus, mais il fallait qu'elles soient contrôlées.

On a une survie sans progression intracrânienne de 12,5 mois dans le bras amivantamab-chimiothérapie, versus 8,3 mois dans le bras chimiothérapie, avec un petit p significatif. Pour ce qui est des effets secondaires, c'est vrai que cela reste la particularité de l'amivantamab avec les réactions cutanées importantes, mais une fois de plus, ce sont des patients qu'il faut bien sélectionner et des patients chez qui il faudra bien monitorer, mais comme l'a signalé le Docteur Pourmir initialement, les investigateurs de l'étude minimisent un peu en disant que ce sont des effets secondaires auxquels on s'attend et qui ont été manageables sans trop de difficultés, mais je pense que c'est un signal important qu'on doit avoir par rapport à cette molécule qui montre par ailleurs des résultats encourageants. Je vous remercie.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Nous avons effectivement déjà vu cette étude. Je voulais quand même revenir sur le fait, au cas où vous l'avez oublié, que c'était une étude qui avait quand même trois bras, pour laquelle le bras expérimental dont on parle aujourd'hui était celui sur lequel il n'y avait pas tellement d'hypothèse. D'ailleurs, il y avait juste un malade sur cinq qui était affecté à ce bras-là.

Je voulais dire aussi que le critère de jugement principal est la PFS, évaluée par un comité de surveillance indépendant, avec un amendement qui a conduit à positionner en cocritères principaux la comparaison de cette chimiothérapie à la chimiothérapie plus l'amivantamab.

Je voulais dire qu'il y avait des règles de censure — comme précédemment sur l'autre essai — possiblement informatives, et on va voir que, comme l'a dit Monsieur Pourmir, il y a une possibilité de biais d'information dans cet essai en ouvert.

On va voir qu'il y a un nombre important de malades qui ont retiré leur consentement de façon beaucoup plus importante dans le bras affecté à la chimiothérapie.

Il y avait deux critères secondaires clés hiérarchisés, la réponse globale et la survie, avec deux analyses intermédiaires prévues, la première avec la PFS — cela a été modifié en cours de route —, et la deuxième qu'on va voir aujourd'hui.

Sur la PFS, comme précédemment, là, ce sont les résultats de la première analyse qui a été considérée comme primaire pour ce critère puisqu'elle a été conduite à un bénéfice en PFS avec un HR proche de 0,5, alors qu'il était plutôt proche de 0,65 lors de la planification de l'étude.

Là encore, c'est un effet qui est porté par la diminution des progressions, alors qu'il y a une augmentation potentielle du nombre d'événements de décès sans progression, sans qu'on ne puisse disposer d'incidences cumulées de décès sans progression pour pouvoir l'étayer de manière formelle entre les deux groupes.

Par ailleurs, comme on l'a vu tout à l'heure, je vous l'ai dit, le biais de vérification, on le retrouve avec 27 sujets qui ont retiré leur consentement dans le bras chimiothérapie versus 2 simplement dans le bras ACP, et 8 qui n'avaient pas d'évaluation du tout postérieure à la randomisation, qui sont censurés à la randomisation, ce qui revient à les exclure purement et simplement de cette analyse.

Sur la survie, la première analyse intermédiaire avait été effectuée après un suivi médian proche de 9 mois. La deuxième a été effectuée environ 1 an après la fin des inclusions, soit à peu près 30 mois après le début des inclusions, avec 208 décès dans ces deux bras.

Vous voyez que le HR est à 0,73 avec une borne supérieure à 0,99, mais comme il s'agit d'une analyse intermédiaire, le seuil de signification était de 1,4 %, et vous voyez que vous êtes au-dessus, donc elle n'est pas significative. Il y a quand même beaucoup de censure observées sur les douze premiers mois, alors que cette analyse a été faite 13 mois après la fin des inclusions. Dans le bras chimiothérapie, j'imagine qu'il s'agit des retraits de consentement. Il y en a quand même quelques-unes aussi dans le bras expérimental. L'analyse terminale de la survie est prévue avec 50 décès supplémentaires dans les bras B + C.

Enfin, comme on l'a vu, il y a une toxicité augmentée avec 72 % de grade 3 et plus dans ce bras-là, versus 48 % dans l'autre. En résumé, on retrouve les points positifs d'un essai multicentrique de phase 3, randomisé, avec une stratification sur des facteurs pertinents et un bénéfice montré sur la PFS.

En revanche, on retrouve, pour pondérer cet enthousiasme, un essai en ouvert avec un biais de confirmation possible, notamment avec un nombre important d'arrêts dans le bras chimio, un abandon – j'insiste là-dessus – par rapport aux hypothèses initiales de l'essai du bras avec lazertinib et le fait que ce bras qui était considéré sans trop d'hypothèse est devenu le bras d'intérêt principal de l'essai.

C'est quand même une sélection qui m'apparaît a posteriori au vu des données, plus de 7 mois après le début des inclusions. Il y a également l'absence de bénéfice formel démontré en survie, l'augmentation possible de décès sans progression qui ne soit pas étayée par des données claires et, bien sûr, comme on l'a vu, l'augmentation des effets indésirables de grade élevé.

M. le Pr LÉNGNE, Vice-Président.- Merci à vous trois. Nous avons le temps pour quelques questions. Je vais peut-être commencer. Quand on avait discuté de l'accès précoce, il y avait deux points qui avaient été un peu discutés, notamment de savoir s'il fallait faire une précision sur le type d'inhibiteur de tyrosine kinase précédemment reçu, sachant qu'on en a donné dans CARIPOSA uniquement pour des patients précédemment traités par TAGRISSO.

Est-ce que c'est nécessaire, selon vous, de faire cette restriction, éventuellement de voter un SMR miroir, ou est-ce une population qui, en pratique, est virtuelle, puisque tout le monde a du TAGRISSO avant l'amivantamab ?

La deuxième, c'est pour les patients qui ont un cancer épidermoïde, sachant que j'avais cru comprendre que les mutations EGFR concernaient exclusivement des adénocarcinomes, sauf cas vraiment exceptionnel. Comme cela a été pas mal discuté et que vous avez reposé la

question, est-ce que c'est quelque chose qui, selon vous, doit être pris en compte pour éventuellement restreindre le périmètre de remboursement ? C'est déjà ces deux premières questions. Peut-être Monsieur Pourmir ou Marina, je ne sais pas.

Mme le Dr NGUENANG, membre de la CT.- J'apporte un élément de réponse et après, le Docteur Pourmir dira ce qu'il en pense. À l'heure actuelle, le gold standard en première ligne pour les patients EGFR exon 19 et exon 21, c'est l'osimertinib. D'après les données d'une étude, je pense que c'était déjà un traitement validé de première intention, vu la date de publication de FLAURA, donc je ne suis pas sûre que ce soit un élément restrictif de dire que les patients ITK de première et deuxième génération n'ont pas été inclus dans l'étude.

Concernant la question sur les carcinomes épidermoïdes, c'est vrai que moi qui étais en France antérieurement, les mutations EGFR chez les patients épidermoïdes étaient recherchées chez les patientes non fumeuses.

C'était effectivement très exceptionnel. Je n'ai pas de valeurs chiffrées en termes de fréquence parce que, déjà, c'est une recherche qu'on faisait vraiment de façon très ponctuelle, qui, malheureusement, ne revenait pas non plus souvent positive. Là, maintenant, je suis dans un centre où les patients épidermoïdes bénéficient de la même analyse moléculaire que les patients non épidermoïdes, et spécifiquement les adénocarcinomes, mais pour ainsi dire, cela fait cinq ans et je n'ai pas eu de patient EGFR chez les patients de cancer épidermoïde.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Y a-t-il des questions dans la salle ou en ligne ? C'est un dossier qui a été vu en accès précoce et qui a déjà été beaucoup discuté. S'il n'y a pas de questions, Monsieur Pourmir, nous vous remercions.

M. le Pr POURMIR.- Oui, je suis parfaitement d'accord avec ce qui a été dit par ma collègue. La question était la suivante. Quel patient, à l'heure d'aujourd'hui, en mars 2025, en France, n'aurait pas été traité en première ligne par de l'osimertinib ? Je ne sais même pas si ces patients existent, mais la seule situation que l'on pourrait voir, ce sont des patients qui auraient été diagnostiqués il y a très longtemps, qui auraient commencé un traitement par de l'erlotinib ou du géfitinib, il y a très longtemps et qui ensuite arriveraient à la progression sans que ne soit identifiée la mutation de résistance à ces ITK, parce que pour accéder à l'osimertinib ensuite en deuxième ligne, en principe il faut documenter la mutation de résistance, contrairement à la situation où le patient est traité d'emblée en première ligne.

Ce serait un cas très rare de patients qui arriveraient là à l'heure du remboursement dans cette situation. Je ne sais pas si ces patients existent et je ne sais pas non plus si les résultats que l'on voit dans l'essai pivot se traduiraient par un bénéfice chez eux.

Comme on l'a vu, c'est vrai que le maniement du traitement est délicat et on risque facilement de tomber dans une balance bénéfice/risque défavorable si on s'éloigne des critères d'inclusion. Pour les épidermoïdes, je suis aussi d'accord que c'est rarissime de voir des épidermoïdes mutés EGFR, donc d'une part, ces patients existent-ils ? Va-t-on les trouver ? Enfin, il y en a, mais après, il faudrait parler avec un anatomopathologiste parce que quand on dit épidermoïde, c'est avec un contingent épidermoïde trouvé dans la tumeur. Après, on peut mettre différents seuils aussi à partir du moment où on va classer cela comme un cancer épidermoïde.

La deuxième chose, c'est la chimiothérapie qui est donnée en association avec l'amivantamab et du pemetrexed, et là, pour le coup, on sait bien que ce n'est pas optimal de donner cette chimiothérapie à un cancer du poumon épidermoïde, donc là, cela fait beaucoup de choses où on s'éloigne de la population d'inclusion de l'essai pivot et où on risque effectivement d'être délétère.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci, c'est clair. Après, ce sont des situations tellement exceptionnelles qu'il faut peut-être qu'on le précise dans la stratégie thérapeutique plutôt que de faire une restriction du périmètre de remboursement. On va vous demander de vous déconnecter et puis on va voter. Merci et bonne soirée.

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

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Est-ce qu'il y aurait une dernière question, la dernière question de la journée ? Non ? Tout le monde veut voter. Au niveau du Bureau, on n'était pas très favorable à donner un SMR important et un ASMR III dans le périmètre, compte tenu des différentes limites qui ont été notées, notamment l'absence de données de survie globale, donc on était plutôt parti sur une ASMR IV.

Je vous laisse voter. Le laboratoire demande un SMR important, une ASMR III, sans ISP. Si cela vous va, je vous propose de voter dans le périmètre de l'AMM en entier et de préciser dans la stratégie que ce traitement n'a de données que pour les patients qui progressent sous osimertinib et pour les patients qui sont non épidermoïdes, qui apparemment sont absolument exceptionnels.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour l'ISP, j'ai 20 voix contre. Pour le SMR j'ai 10 voix pour important et 10 voix pour modéré. Pour le niveau d'ASMR, j'ai 20 voix pour le niveau IV. C'est donc un SMR important et une ASMR IV.