

Décision n° 2025.0148/DC/SEM du 19 juin 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce des spécialités **RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) en association**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 juin 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu les autorisations de mise sur le marché délivrées aux spécialités **RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib)** ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire JANSSEN CILAG pour les spécialités **RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) en association** reçue le 11 février 2025 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 24 février 2025 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 24 février 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 28 mai 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne les médicaments **RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) en association** dans l'indication « en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 » ayant obtenu, pour chacun de ces médicaments dans cette indication, une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire JANSSEN CILAG a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste mentionnée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste mentionnée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer du poumon représente la première cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous types et stades confondus, est estimée à 20%, et comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée. Le cancer bronchique est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et le troisième chez la femme parmi les tumeurs solides (52 777 nouveaux cas estimés en France métropolitaine en 2023). Dans le CBNPC, on retrouve une mutation de l'EGFR dans 15 % des cas et les mutations dites « communes » de l'EGFR ((Epithelial Growth Factor Receptor par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) sont retrouvés dans près de 70 % des mutations de l'EGFR.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe un traitement approprié, puisque la spécialité TAGRISSO (osimertinib) est recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique, accessible en pratique courante en France et prise en charge. Les données ayant fondé la demande d'accès précoce ne permettent pas de mettre en évidence une perte de chance pour les patients traités par TAGRISSO (osimertinib), par rapport à l'apport prévisible de l'association faisant l'objet de la demande d'accès précoce, notamment au regard du surcroît de mortalité à court terme (9-12 premiers mois de traitement) observé chez les patients traités par l'association **RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib)**. A ce jour, aucune donnée n'est disponible sur les facteurs conduisant à ce risque majeur qui aurait pu permettre une sélection au préalable des patients avant mise sous traitement. En outre, le profil de tolérance de cette association est moins favorable que celui de la spécialité TAGRISSO (osimertinib). Il est notamment caractérisé par un nombre plus élevé d'arrêts de traitement, d'effets indésirables graves, d'événements de grades ≥ 3 , et d'effets indésirables d'intérêt particulier tels que la survenue d'événements thromboemboliques veineux chez plus d'un tiers des patients et des rashes cutanés chez près de 9 patients sur 10.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque l'osimertinib est recommandé au même stade de la maladie dans la stratégie thérapeutique.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, au regard des résultats de l'étude MARIPOSA. En effet, il est observé une différence statistiquement significative en survie sans progression essentiellement liée à une diminution des progressions, alors que les décès sans progression sont augmentés et qu'un surcroît de mortalité à court terme (9- 12 premiers mois) est constaté. Le profil de tolérance est moins favorable que celui du traitement approprié, en effet il est observé plus d'effets indésirables graves (48,7 % dans le groupe amivantamab + lazertinib et 33,4 % dans le groupe osimertinib), plus d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement (34,9% des patients dans le groupe amivantamab + lazertinib et 13,6% des patients dans le groupe osimertinib), plus d'événements de grade ≥ 3 (75,1 % dans le groupe amivantamab + lazertinib et 42,8 % dans le groupe osimertinib), plus de rashes cutanés (88,6 % dans le groupe amivantamab + lazertinib et 49,1 % dans le groupe osimertinib), et plus d'événements thromboemboliques veineux. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté mais présente des résultats cliniques ne permettant pas d'étayer la présomption d'un bénéfice suffisant pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour les spécialités **RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) en association** dans l'indication « en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 19 juin 2025.

Pour le collège :
Le président de séance,
Christian Saout
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

amivantamab - lazertinib

**RYBREVANT 350 mg /
RYBREVANT 1600 mg et
2240 mg – LAZCLUZE 80
mg et 240 mg,****solution à diluer pour perfusion / solution injectable – comprimés pelliculés****Accès précoce post-AMM**

Adopté par la Commission de la transparence le 28 mai 2025

- Cancer bronchique non à petites cellules
- Adulte

Synthèse**Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans les indications suivantes :**

- **RYBREVANT (amivantamab) : « RYBREVANT, en association au lazertinib, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21. »**
- **LAZCLUZE (lazertinib) : « LAZCLUZE, en association à l'amivantamab, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21. »**

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

Les spécialités sont destinées à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que :

- Le cancer du poumon représente la première cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous types et stades confondus, est estimée à 20% ;
- Comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée ;
- Le cancer bronchique est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et le troisième chez la femme parmi les tumeurs solides (52 777 nouveaux cas estimés en France métropolitaine en 2023). Dans le CBNPC, on retrouve une mutation de l'EGFR dans 15 % des cas et les mutations dites « communes » de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) sont retrouvés dans près de 70 % des mutations de l'EGFR.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où :

- la spécialité TAGRISSO (osimertinib) est recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique, accessible et pris en charge en pratique courante en France.
- les résultats de l'étude MARIPOSA sur laquelle s'est principalement fondée la demande d'accès précoce ne permettent pas de mettre en évidence une perte de chance pour les patients traités par TAGRISSO (osimertinib), par rapport à l'apport prévisible de l'association faisant l'objet de la demande d'accès précoce, notamment au regard :
 - du surcroît de mortalité à court terme (9-12 premiers mois de traitement) observé chez les patients traités par l'association RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib). A ce jour, aucune donnée n'est disponible sur les facteurs conduisant à ce risque majeur qui aurait pu permettre une sélection au-préalable des patients avant mise sous traitement ;
 - du profil de tolérance de cette association, caractérisé notamment par un nombre plus élevé dans le groupe l'association RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) par rapport au groupe TAGRISSO (osimertinib), d'arrêts de traitement, d'effets indésirables graves et d'événements de grades ≥ 3 , des effets indésirables d'intérêt particulier et notamment par la survenue d'événements thromboemboliques veineux chez plus d'un tiers des patients et des rashes cutanés chez près de 9 patients sur 10.

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque l'osimertinib est recommandé au même stade de la maladie dans la stratégie thérapeutique.

L'association de RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) n'est pas susceptible d'être innovante dans l'indication considérée car :

- il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, au regard des résultats de l'étude MARIPOSA. En effet, il est observé :
 - une différence statistiquement significative en survie sans progression par rapport au groupe osimertinib (HR = 0,70 ; IC95% = [0,58 ; 0,85] ; p=0,0002), essentiellement liée à une diminution des progressions alors que les décès sans progression sont augmentés, sans test comparant les incidences cumulées des décès sans progression entre les groupes ;
 - un surcroît de mortalité à court terme (9- 12 premiers mois) par rapport au groupe osimertinib ;
 - un profil de tolérance moins favorable par rapport à l'autre groupe de l'essai caractérisé par plus :
 - d'effets indésirables graves (48,7 % dans le groupe amivantamab + lazertinib et 33,4 % dans le groupe osimertinib) ;
 - d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement (34,9% des patients dans le groupe amivantamab + lazertinib et 13,6% des patients dans le groupe osimertinib) ;
 - d'événements de grade ≥ 3 (75,1 % dans le groupe amivantamab + lazertinib et 42,8 % dans le groupe osimertinib) ;
 - de rashes cutanés (88,6 % dans le groupe amivantamab + lazertinib et 49,1 % dans le groupe osimertinib) ;
 - et d'événements thromboemboliques veineux chez 37,3 % des patients traités par cette association dans l'étude MARIPOSA, et 12,8 % des patients de l'étude PALOMA-2 menée en ouvert, et ce malgré une anticoagulation prophylactique dans cette dernière ;

- le médicament dispose d'un plan de développement adapté mais présente des résultats cliniques ne permettant pas d'étayer la présomption d'un bénéfice suffisant pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Etude MARIPOSA	12
3.2.2 Etude PALOMA-2	18
3.2.3 Etude PALOMA-3	20
3.3 Profil de tolérance	23
3.4 Synthèse des données d'utilisation	26
3.5 Modification du parcours de soins	26
3.6 Programme d'études	26
4. Discussion	27
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	28
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	28
5.2 Absence de traitement approprié	28
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	29
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	29
5.5 Recommandations	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– RYBREVANT (amivantamab) Indication de l'AMM : « en association au lazertinib, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 ». – LAZCLUZE (lazertinib) Indication de l'AMM : « en association à l'amivantamab, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	amivantamab (L01FX18) RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 7 mL (CIP : 34009 550 861 7 8) RYBREVANT 1600 mg, solution injectable – 1 flacon en verre de 10 mL (160 mg/mL) (CIP : 34009 551 067 5 3) RYBREVANT 2240 mg, solution injectable – 1 flacon en verre de 14 mL (160 mg/mL) (CIP : 34009 551 067 6 0) lazertinib (L01EB09) LAZCLUZE 80 mg, comprimé pelliculé – Boîte contenant 2 plaquettes thermoformées de 28 comprimés (CIP : 34009 303 065 0 5) LAZCLUZE 240 mg, comprimé pelliculé – Boîte contenant 2 plaquettes thermoformées de 14 comprimés (CIP : 34009 303 065 2 9)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	RYBREVANT (amivantamab) Date initiale (procédure centralisée) : 9 décembre 2021 Date des rectificatifs et teneur : – 19/12/2024 : Extension d'indication faisant l'objet du présent avis – 04/04/2025 : Extension de gamme (RYBREVANT 1600 mg et RYBREVANT 2240 mg solution injectable) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non LAZCLUZE (lazertinib) Date initiale (procédure centralisée) : 20 janvier 2025 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	RYBREVANT (amivantamab) – Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH)

	• Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) LAZCLUZE (lazertinib) – Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	RYBREVANT (amivantamab) 350 mg, solution à diluer pour perfusion Trois ou 4 flacons selon le poids, toutes les semaines pendant les semaines 1 à 4, puis toutes les 2 semaines à partir de la semaine 5. RYBREVANT (amivantamab) 1600 mg et 2240 mg, solution injectable (formulation sous-cutanée) Une dose de 1600 mg ou de 2240 mg selon le poids, toutes les semaines pendant les semaines 1 à 4, puis toutes les 2 semaines à partir de la semaine 5. LAZCLUZE (lazertinib) 80 mg et 240mg, comprimés pelliculés La posologie recommandée est de 240 mg une fois par jour. Une prophylaxie par anticoagulants doit être administrée à l'initiation du traitement. Conformément aux recommandations cliniques, les patients doivent recevoir une prophylaxie par anticoagulant oral d'action directe (AOD) ou par héparine de bas poids moléculaire (HBPM). L'utilisation d'antivitamine K n'est pas recommandée. Les patients doivent être informés de la nécessité de limiter leur exposition au soleil pendant le traitement et au cours des 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Une crème émolliente sans alcool est recommandée pour les zones sèches. Une approche prophylactique doit être envisagée pour prévenir l'apparition de rashes. Ceci inclut la mise en place d'un traitement prophylactique par un antibiotique oral (par exemple doxycycline ou minocycline, 100 mg deux fois par jour) dès le Jour 1 et pendant les 12 premières semaines de traitement, puis, après la fin de l'antibiothérapie orale, l'application d'une lotion antibiotique topique sur le cuir chevelu (par exemple clindamycine à 1%) pour les 9 mois de traitement suivants. Une crème hydratante non comédogène pour le visage et l'ensemble du corps (sauf le cuir chevelu) et une solution de chlorhexidine pour le lavage des mains et des pieds doivent être envisagées dès le premier jour et poursuivies pendant les 12 premiers mois du traitement. Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	RYBREVANT (amivantamab) est un anticorps bispécifique anti-EGFR-MET.

	LAZCLUZE (lazertinib) est un inhibiteur de tyrosine-kinase EGFR de troisième génération
Information au niveau international	RYBREVANT (amivantamab) 350 mg, solution à diluer pour perfusion et LAZCLUZE (lazertinib) 80 mg et 240mg, comprimés pelliculés Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aux Etats-Unis : la FDA a octroyé une AMM le 19/08/2024 dans une indication superposable. – En Europe : l'association LAZCLUZE (lazertinib) et RYBREVANT (amivantamab) est en cours d'évaluation pour la prise en charge au Royaume-Uni et en Allemagne. RYBREVANT (amivantamab) 1600 mg et 2240 mg, solution injectable (formulation sous-cutanée) Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aux Etats-Unis, cette spécialité n'a pas d'AMM.
Autres indications de l'AMM	RYBREVANT (amivantamab) est également indiqué : – « en association au carboplatine et au pémétréxed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. » – « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine. » – « en association au carboplatine et au pémétréxed, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20. »
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué RYBREVANT (amivantamab) 350 mg dans les indications suivantes : – « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine » et lui a octroyé un SMR insuffisant (Avis du 15/06/2022¹), et réévalué le 05/04/2023 lui octroyant un SMR faible et une ASMR de niveau V (Avis du 05/04/2023²) ; – « en association au carboplatine et au pémétréxed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'inscription de RYBREVANT (amivantamab) en solution à diluer pour perfusion, en date du 15 juin 2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19701_RYBREVANT_PIC_INS_AvisDef%20_CT19701.pdf

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à réévaluation de RYBREVANT (amivantamab) en solution à diluer pour perfusion, en date du 26 mars 2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20128_RYBREVANT_PIC_REEV_AvisDef_CT20128%20.pdf

	L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de troisième génération » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR de niveau IV (Avis du 26/03/2025³) ; – « en association au carboplatine et au pémétréxed, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR de niveau IV (Avis du 26/03/2025⁴).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 28 mai 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85 % de l'ensemble des cancers du poumon⁵.

Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont les :

- carcinomes épidermoïdes (15 % à 25 % des cas) ;
- carcinomes non épidermoïdes (75 % à 85 % des cas) : adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules notamment.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Selon les données de la base américaine (Etats-Unis) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), entre 2014 et 2020, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 8,9 % pour les stades métastatiques (stade IV), de 35,9 % pour les stades localement avancés (stade III), et de 63,7 % pour les stades localisés (stades I-II)⁶.

Les symptômes du cancer bronchique ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases⁷. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement⁸.

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de RYBREVANT (amivantamab) en solution à diluer pour perfusion, en date du 26 mars 2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3604201/fr/rybrevant-exon19et21-26032025-avis-ct21090

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de RYBREVANT (amivantamab) en solution à diluer pour perfusion, en date du 26 mars 2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21029_RYBREVANT_exon20_PIC_EI_AvisDef_CT21029.pdf

⁵ Cancer du poumon : points clés. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles> (Consulté le 16/01/2025)

⁶ SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (Consulté le 16/01/2025)

⁷ InCA – Cancer du poumon : les symptômes possibles. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Symptomes> (Consulté le 16/01/2025)

⁸ InCA – Cancer du poumon : Qualité de vie. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Qualite-de-vie> (Consulté le 16/01/2025)

Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2^e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^e chez la femme parmi les tumeurs solides avec 52 777 nouveaux cas estimés en France métropolitaine en 2023⁹. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans avec une majorité des diagnostics (70 à 80 %)¹⁰ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques.

Dans les CBNPC non épidermoïdes, une mutation activatrice de l'EGFR est retrouvée dans environ 15 % des cas en France¹¹. Les mutations dites « communes » de l'EGFR, à savoir les mutations par délétions dans l'exon 19 et les substitutions L858R sont retrouvées en France dans 80 %¹² des mutations de l'EGFR.

2.2 Prise en charge actuelle

Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé non opérable ou métastatique, présentant une mutation activatrice de l'EGFR par substitution L858R dans l'exon 21 ou délétion dans l'exon 19, les recommandations nationales (AURA 2025), européennes (ESMO 2025) et internationales (NCCN 2024) préconisent :

- L'osimertinib, inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de 3^e génération.
- L'association osimertinib + pémétréxed + un sel de platine (cisplatine ou carboplatine), suivie d'un traitement de maintenance par osimertinib + pémétréxed, chez les patients atteints d'un carcinome non-épidermoïde. Les résultats de l'étude FLAURA-2 semblent montrer un avantage plus important chez les patients ayant des métastases cérébrales.
- L'association amivantamab + lazertinib,

A noter que l'osimertinib en monothérapie est l'option préconisée par ces recommandations.

Par ailleurs, d'autres ITK de 1^{re} et de 2^e génération sont cités en options en monothérapie ou en association (ESMO 2025, NCCN 2024) : afatinib, erlotinib, gefitinib, dacomitinib, erlotinib + ramucirumab, erlotinib + bevacizumab et gefitinib + carboplatine + pemetrexed.

Compareurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

⁹ Santé Publique France – Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendance depuis 1990. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/article/incidences-principaux-cancers-en-france-metropolitaine-en-2023-et-tendances-depuis-1990> (Consulté le 16/01/2025)

¹⁰ HAS – Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaires – 2013. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf (Consulté le 16/01/2025)

¹¹ Chouaid C, Filleron T, Debrieuve D, et al. A Real World Study of Patients with Advanced Non squamous Non small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion: Clinical Characteristics and Out. Targeted Oncology. 2021

¹² Basse C, Swalduz A, Mc Leer A, et al. Carcinome bronchique non à petites cellules : nouvelles addictions oncogéniques, diagnostic et perspectives. Revue des Maladies Respiratoires. mai 2021;38(5):477-88

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Générique du cisplatine Accord, Hikma, Teva, Viatris	Cancers bronchiques	NA	NA	NA
Générique du carboplatine Accord, Arrow, Hikma, Hospira, Medac, Teva, Viatris	Carcinome bronchique à petites cellules	NA	NA	NA
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre et génériques	Cancer du poumon non à petites cellules avancé en monothérapie ou en association avec d'autres chimiothérapies	16/03/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	NA
GEMZAR (gemcitabine) Pfizer et génériques	En association au cisplatine en 1re ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2	NA	NA	NA
TAXOTERE (docétaxel) Sanofi-Aventis et génériques	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine.
TAXOL (paclitaxel) BMS et génériques	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA	NA	NA
ALIMTA (pémétrexed) Lilly et génériques	En association au cisplatine en 1re ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la prise en charge de 1re ligne du CBNPC, non épidermoïde.
AVASTIN (bevacizumab) ROCHE et génériques	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la prise en charge de 1ère ligne du CBNPC, non épidermoïde.
TAGRISSO (osimertinib) AstraZeneca	TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)	20/03/2020 (Extension)	Important	ASMR III par rapport aux ITK anti-EGFR TARCEVA (erlotinib) et IRESSA (géfitinib).
IRESSA (géfitinib) AstraZeneca	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK	16/05/2018 (Résultats de données d'EPI)	Important	ASMR IV par rapport à une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel en 1ère ligne ASMR V dans la prise en charge habituelle en 2ème et 3ème ligne

TARCEVA (erlotinib) Roche	Tarceva est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR	01/07/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR IV par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine
GIOTRIF (afatinib) Boehringer ingel-heim	GIOTRIF est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR	04/09/2019 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR en première ligne.
VIZIMPRO (dacomitinib) Pfizer	VIZIMPRO, en monothérapie, est indiqué pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)	23/10//2019 (Inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR en première ligne

A noter que TAGRISSO (osimertinib) en association à une chimiothérapie à base de pémétréxed + un sel de platine (cisplatine ou carboplatine), qui a obtenu une AMM le 28/06/2024 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de l'association RYBREVANT (amivantamab) / LAZCLUZE (lazertinib) (date de début d'inclusion : 16/10/2020) compte tenu d'un développement concomitant. Cette association n'a pas été évaluée par la CT en vue de sa prise en charge.

➔ Traitements non-médicamenteux

Au stade localement avancé IIIA, chez les patients résécables et opérables, la chirurgie (d'emblée puis chimiothérapie adjuvante ou précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante) est considérée comme un CCP non médicamenteux.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles dans l'indication revendiquée. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'association RYBREVANT (amivantamab) / LAZCLUZE (lazertinib) repose principalement sur 3 études cliniques réalisés chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancée ou métastatique avec une mutation commune du gène de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21. :

- Une étude de phase III (MARIPOSA), multicentrique, randomisée, réalisée chez des patients nouvellement diagnostiqués, n'ayant jamais reçu de traitement et ne pouvant bénéficier d'une

thérapie curative, y compris une résection chirurgicale ou une radiochimiothérapie, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'association amivantamab + lazertinib par rapport à l'osimertinib seul.

- Une étude de phase II (PALOMA-2 : cohortes 1 et 6), multicentrique, non comparative, réalisée chez des patients n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur pour une maladie localement avancée ou métastatique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'amivantamab par voie sous-cutanée en association au lazertinib.
- Une étude de phase III (PALOMA-3), multicentrique, randomisée en ouvert, réalisée chez des patients dont la maladie a progressé sous osimertinib et une chimiothérapie par sels de platine, dont l'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité sur des paramètres pharmacocinétiques avec recherche de supériorité pré-spécifiée en termes de survie sans progression de l'amivantamab sous-cutanée associé au lazertinib par voie orale, par rapport à l'amivantamab intraveineux associé au lazertinib par voie orale.

Les résultats des études SKIPPir et COCOON portant sur la tolérance et la prévention d'événements indésirables seront également décrits.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude MARIPOSA

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée en 3 groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'association amivantamab + lazertinib par rapport à l'osimertinib sur la survie sans progression chez des patients adultes atteints de CBNPC localement avancée ou métastatique avec mutation commune du gène de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21.

L'étude a débuté le 16 octobre 2020 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 11 août 2023.

Les principaux critères d'inclusion de cette étude étaient :

- CBNPC localement avancé ou métastatique, nouvellement diagnostiqué, n'ayant jamais reçu de traitement et ne pouvant bénéficier d'une thérapie curative, y compris une résection chirurgicale ou une chimioradiation ;
- Mutation commune du gène de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) ;
- Fonction organique et médullaire adéquate ;
- ECOG 0 ou 1.

Les principaux critères de non-inclusion de cette étude étaient :

- au moins un traitement systémique antérieur au stade localement avancé (stade III) ou métastatique (stade IV) ; un traitement adjuvant ou néoadjuvant pour une maladie de stade I ou II était autorisé s'il a été administré plus de 12 mois avant l'apparition de la maladie ;
- métastases cérébrales symptomatiques.

Traitements reçus

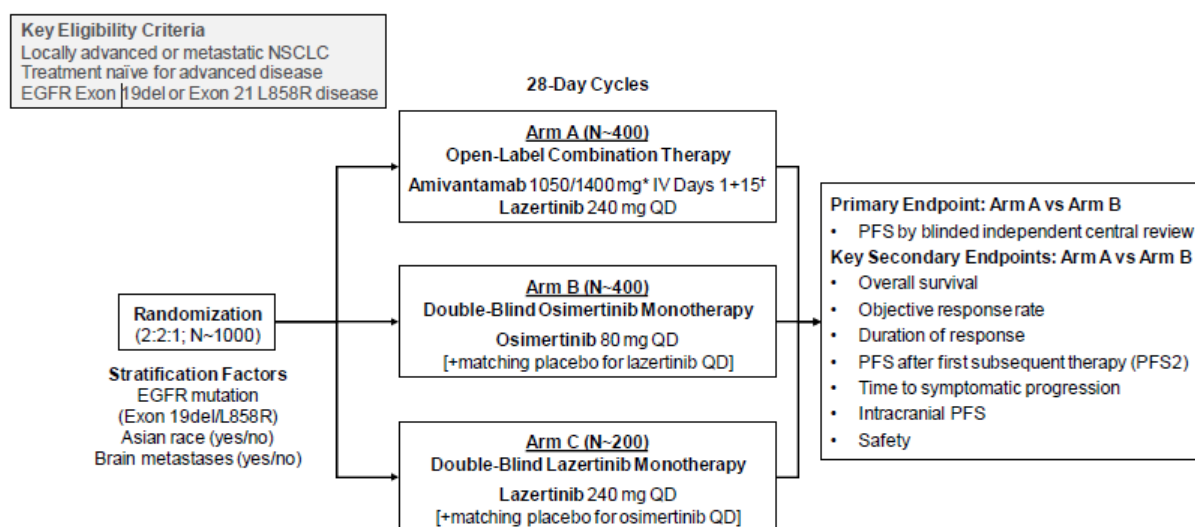
Un total de 1 074 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 :2 :1) pour recevoir :

- Groupe **amivantamab + lazertinib** (n = 429 patients) en ouvert :

- **amivantamab** : 1050 mg ou 1400 mg (selon le poids corporel) en perfusion intraveineuse, une fois par semaine les 4 premières semaines et ensuite une fois toutes les 2 semaines à partir de la semaine 5,
- **lazertinib** : 240 mg une fois par jour par voie orale ;
- Groupe **osimertinib** (n = 429 patients) en double aveugle : 80 mg une fois par jour par voie orale ;
- Groupe **lazertinib** (n = 216 patients) en double aveugle : 240 mg une fois par jour par voie orale.

La radiothérapie localisée et limitée de courte durée à des fins palliatives était autorisée pendant l'étude.

Le schéma de l'étude est détaillé ci-dessous :



EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique, IV, intraveineuse, NSCLC=cancer du poumon non à petites cellules, PFS, survie sans progression, QD, une fois par jour

Le groupe lazertinib en monothérapie a été inclus dans le schéma de l'étude afin d'évaluer la contribution de l'amivantamab dans le cadre de l'association amivantamab + lazertinib.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Origine asiatique : oui / non
- Antécédents de métastases cérébrales : oui / non
- Type de mutation : délétion dans l'exon 19 / substitution L858R dans l'exon 21

Les patients étaient traités jusqu'à la confirmation d'une progression par le comité indépendant, ou jusqu'à ce que le patient réponde à un autre critère d'arrêt du traitement de l'étude.

Population de l'étude

Parmi les patients inclus, 1 062 patients (421 patients (98,1 %) dans le groupe amivantamab + lazertinib, 428 patients (99,8 %) dans le groupe osimertinib et 213 patients (98,6 %) dans le groupe lazertinib ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude, constituant ainsi la « population de tolérance » de l'étude.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes de traitement. L'âge médian à l'inclusion était de 63 ans, avec une majorité de femmes (61,6 %). La majorité des patients avaient un score ECOG 1 (65,9 %), n'avaient jamais fumé (68,6 %), n'avaient pas d'antécédents de métastases cérébrales à l'inclusion (59,4 %) et avaient été diagnostiqués au stade métastatique (90,0 %). Les patients d'origine asiatique représentaient 58,6 % des patients inclus, tandis que ceux d'origine caucasienne en représentaient 38,0 %. Une mutation par délétion dans l'exon 19 a été observée chez 60,1 % des patients, tandis que 39,9 % des patients présentaient une mutation par substitution L858R dans l'exon 21.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (CRI) et définie comme le temps entre la randomisation et la date de progression objective de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou le décès.

A noter que les patients ayant une progression confirmée ou un décès après avoir manqué 2 évaluations (ou plus) étaient censurés à la date de la dernière évaluation sans progression/décès. Il s'agit de censures possiblement informatives.

La survie globale (SG), définie comme le temps entre la date de la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause, était le seul **critère de jugement secondaire hiérarchisé de l'étude**.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Deux analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues pour l'évaluation de la SSP :

- une analyse de futilité prévue après la survenue de 120 événements de SSP dans les groupes amivantamab + lazertinib et osimertinib combinées. Un seuil de 0,00001 bilatéral avait été alloué à cette analyse ;
- une analyse intermédiaire prévue après la survenue de 350 événements de SSP dans les 3 groupes de l'étude (ce qui correspond à environ 280 événements de SSP dans les groupes amivantamab + lazertinib et osimertinib combinées) ;
- une analyse finale prévue après la survenue de 450 événements de SSP dans les groupes amivantamab + lazertinib et osimertinib combinées.

Les seuils de significativité pour la seconde analyse intermédiaire et l'analyse finale de la SSP étaient déterminés selon l'approche de dépense du risque alpha de O'Brian Fleming telle qu'implémentée par la méthode Lan-DeMets, avec un seuil alpha bilatéral de 0,009 prévu pour l'analyse intermédiaire et 0,0472 bilatéral pour l'analyse finale.

La SG n'était testée que lorsque l'analyse de la SSP était statistiquement significative. Une analyse intermédiaire et une analyse finale étaient prévues pour l'évaluation de la SG :

- une analyse intermédiaire prévue lors de l'analyse finale de la SSP, après la survenue d'environ 340 décès dans tous les groupes de l'étude (ce qui correspond à environ 270 décès de SSP dans les groupes amivantamab + lazertinib et osimertinib combinées) ;
- une analyse finale prévue environ 60 mois après le recrutement du premier patient dans l'étude, après la survenue d'environ 490 décès dans les trois groupes de l'étude (ce qui correspond à environ 390 événements de SSP dans les groupes amivantamab + lazertinib et osimertinib combinées).

Les seuils de significativité pour l'analyse intermédiaire et l'analyse finale de la SG étaient déterminés selon l'approche de dépense du risque alpha de O'Brian, avec un seuil alpha bilatéral de 0,0140 prévu pour l'analyse intermédiaire et 0,0457 bilatéral pour l'analyse finale.

Seule l'évaluation de l'association amivantamab + lazertinib par rapport à l'osimertinib était incluse dans le plan de contrôle du risque alpha. La comparaison entre les groupes amivantamab + lazertinib et lazertinib était uniquement exploratoire et avaient pour objectif d'évaluer la contribution de l'amivantamab dans le cadre de l'association amivantamab + lazertinib. Ainsi, seules les données d'efficacité du groupe amivantamab + lazertinib par rapport au groupe osimertinib seront décrits.

Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal a été effectuée au 11/08/2023 après la survenue de 444 événements dans les groupes amivantamab + lazertinib et osimertinib combinées. Le suivi médian a été d'environ 22 mois dans les deux groupes. Selon le plan d'analyse statistique, cette analyse devait être effectuée après la survenue d'environ 450 événements.

L'association amivantamab + lazertinib a démontré sa supériorité par rapport à l'osimertinib sur la survie sans progression évaluée par un CRI : HR = 0,70 (IC95% = [0,58 ; 0,85] ; p=0,0002).

La médiane de survie sans progression a été de 23,72 mois (IC95% = [19,12 ; 27,66]) dans le groupe amivantamab + lazertinib et de 16,59 mois (IC95% = [14,78 ; 18,46]) dans le groupe osimertinib.

La majorité des événements étaient des progressions (148/192 dans le groupe amivantamab + lazertinib, et 228/252 dans le groupe osimertinib).

A noter que le nombre de décès sans progressions était plus important dans le groupe amivantamab + lazertinib (n = 44) par rapport au groupe osimertinib (n = 24).

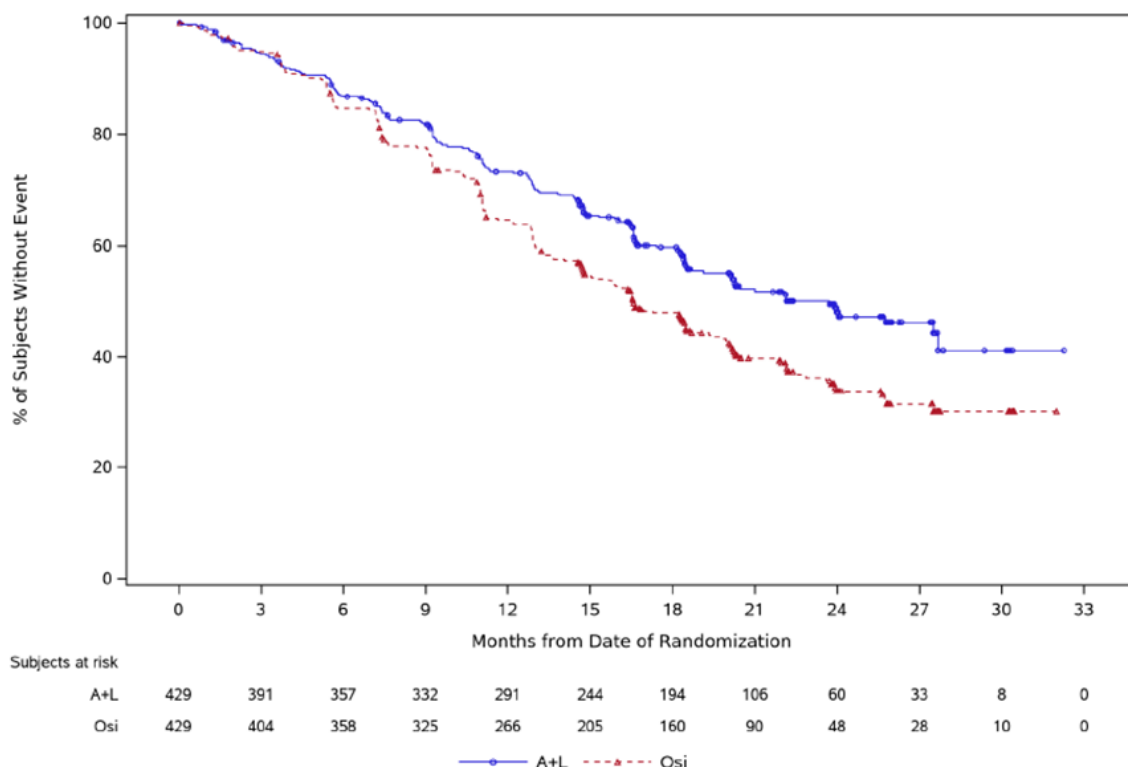


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CRI – étude MARIPOSA

La majorité des censures étaient dues à la date de cut-off : 210/237 censures dans le groupe amivantamab + lazertinib et 161/177 dans le groupe osimertinib. Il y a eu 15 (3,5 % des patients inclus) retraits de consentement dans le groupe amivantamab + lazertinib et 8 (1,9 % des patients inclus) dans le groupe osimertinib.

Les résultats de l’analyse de sensibilité de la survie sans progression évaluée par l’investigateur et de l’analyse de sensibilité ne censurant pas les progressions/décès survenus après avoir manqué 2 évaluations ou plus sont cohérents avec les résultats de l’analyse principale de la survie sans progression.

Les résultats de l’analyses en sous-groupes de la SSP (figure 3) suggèrent une efficacité moins importante dans les sous-groupes de patients âgés de plus de 65% ou plus de plus de 75 ans.

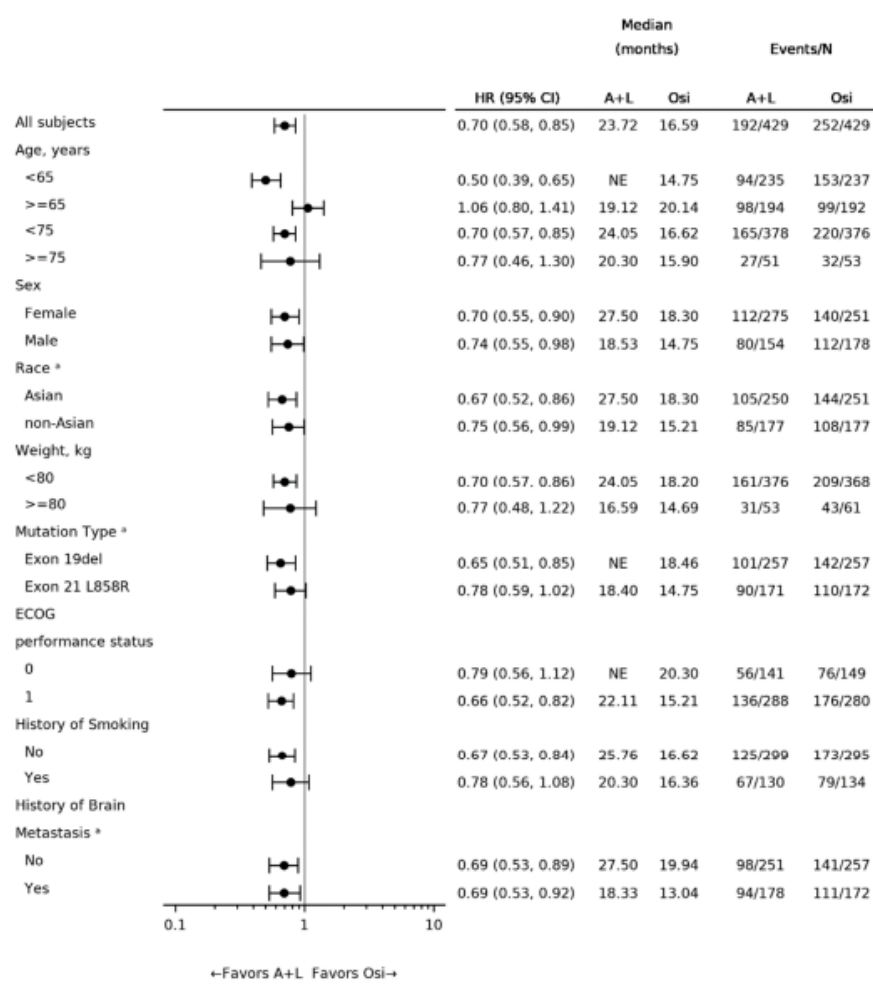


Figure 2 : Analyse en sous-groupes de la SSP dans l'étude MARIPOSA

Résultats sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha (survie globale)

L’analyse intermédiaire de la SG était planifiée au moment de l’analyse principale de la SSP. À la date de cette analyse, un total de 97 (22,6 %) et 117 (27,3 %) décès ont été rapportés respectivement dans les groupes amivantamab + lazertinib et osimertinib.

Aucune différence significative n’a été mise en évidence entre le groupe amivantamab + lazertinib et le groupe osimertinib en termes de survie globale, lors de cette analyse intermédiaire : HR = 0,80 (IC95% = [0,61 ; 1,05] ; p = NS).

L’analyse finale de la SG était planifiée après la survenue de 490 décès dans tous les groupes de l’étude confondus. À la date de cette analyse (04 décembre 2024) et après un suivi médian de 37,78

mois, 173 (40,3 %) décès ont été rapportés dans le groupe amivantamab + lazertinib et 217 (50,6 %) décès dans le groupe osimertinib.

L'association amivantamab + lazertinib a démontré sa supériorité par rapport à l'osimertinib sur la survie globale lors de cette analyse finale : HR = 0,75 (IC95% = [0,61 ; 0,92] ; p=0,0048).

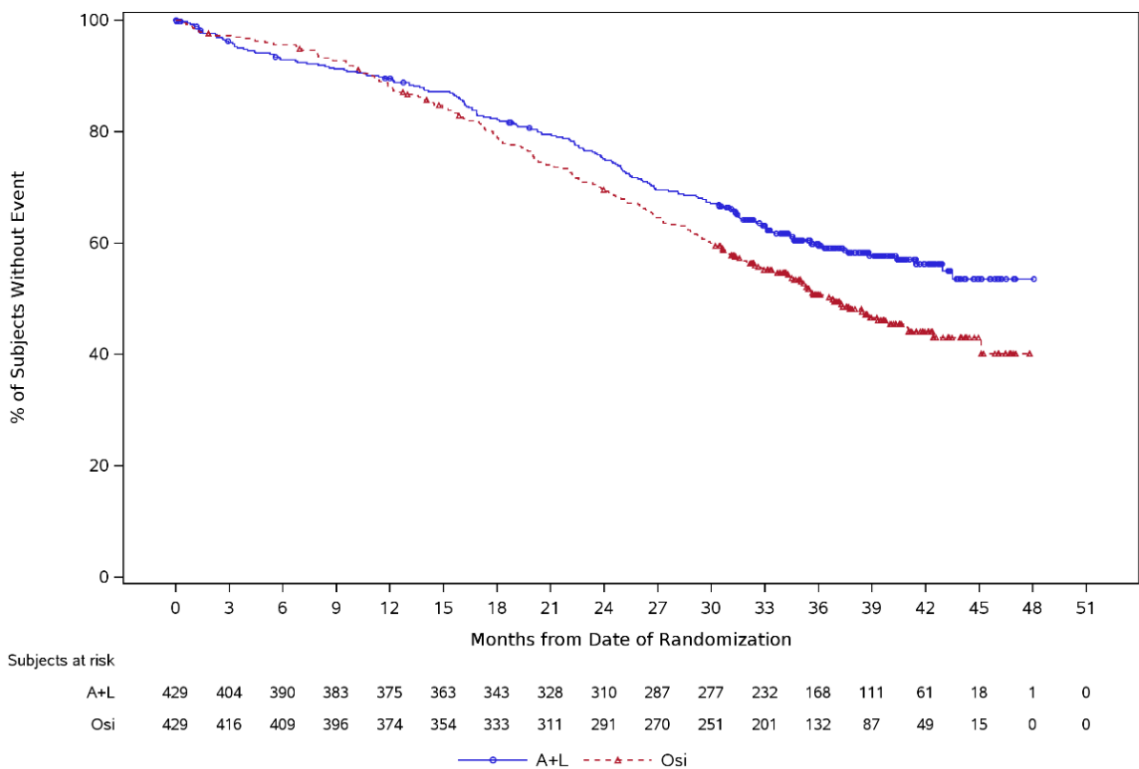


Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale– étude MARIPOSA

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe amivantamab + lazertinib (IC95% = [42,94 ; NE]) et a été de 36,72 mois (IC95% = [33,41 ; 41,03]) dans le groupe osimertinib.

Tableau 2 : Évolution du taux de survie globale - étude MARIPOSA

	Groupe amivantamab + lazertinib (N = 429)	Groupe osimertinib (N = 429)
Taux de survie globale, % (IC95%)		
6 mois	0,93 (IC95% = [0,90 ; 0,95])	0,96 (IC95% = [0,93 ; 0,97])
12 mois	0,90 (IC95% = [0,86 ; 0,92])	0,88 (IC95% = [0,84 ; 0,91])
18 mois	0,82 (IC95% = [0,78 ; 0,86])	0,79 (IC95% = [0,75 ; 0,83])
24 mois	0,75 (IC95% = [0,71 ; 0,79])	0,70 (IC95% = [0,65 ; 0,74])
30 mois	0,67 (IC95% = [0,62 ; 0,71])	0,60 (IC95% = [0,55 ; 0,64])
36 mois	0,60 (IC95% = [0,55 ; 0,64])	0,51 (IC95% = [0,46 ; 0,55])
42 mois	0,56 (IC95% = [0,51 ; 0,61])	0,44 (IC95% = [0,38 ; 0,49])

L'évolution de la survie globale montre une évolution positive en faveur du groupe amivantamab + lazertinib à partir du 12 mois (tableau 2), avec une surmortalité observée lors des 10 premières mois (figure 2).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'études MARIPOSA dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires NSCLC-SAQ et EORTC-QLQ-C30. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses et de la réalisation de l'étude en ouvert (pour le groupe amivantamab + lazertinib), aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Etude PALOMA-2

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2, non comparative, multicentrique, composée de 7 cohortes parallèles, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, **la sécurité et la pharmacocinétique de l'amivantamab sous-cutané (SC)** chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation commune du gène de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21.

Seules les cohortes 1 et 6, ayant évalués l'association de l'amivantamab SC et du lazertinib chez des patients nouvellement diagnostiqués seront décrites dans la suite de l'avis.

L'étude a débuté le 30/11/2022 (1^{er} patient inclus dans la cohorte 1) et l'analyse intermédiaire a eu lieu sur les données du 6 janvier 2024 pour les critères d'efficacité et de sécurité et du 15 novembre 2023 pour les critères de pharmacocinétique et d'immunogénicité.

Traitements reçus

Un total de 126 patients a été inclus dans les 2 cohortes (68 patients dans la cohorte 1 et 58 patients dans la cohorte 6) pour recevoir :

- une dose de 1 600 mg (2 240 mg si poids ≥ 80 kg) d'amivantamab SC une fois par semaine les 4 premières semaines et ensuite une fois toutes les 2 semaines à compter de la semaine 5,
- associé à 240 mg de lazertinib une fois par jour par voie orale.

Parmi les patients inclus, 125 patients ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude, constituant la « population de tolérance » de l'étude.

La principale différence entre ces deux cohortes était l'usage d'une anticoagulation prophylactique :

- l'usage d'une anticoagulation prophylactique était systématique dans la cohorte 6 ;
- l'usage d'une anticoagulation prophylactique était uniquement recommandé dans la cohorte 1 (70,6% des participants sous anticoagulation prophylactique).

Les patients des deux cohortes étaient traités jusqu'à la confirmation d'une progression par l'investigateur (critères RECIST v1.1) ou jusqu'à ce que le patient réponde à un autre critère d'arrêt du traitement de l'étude.

Population de l'étude

Au total, l'âge médian dans les deux cohortes confondues à l'inclusion était de 59 ans, avec une majorité de femmes (60,3 %). La majorité des patients avaient un score ECOG 1 (72,8 %), n'avaient jamais fumé (73,8 %), n'avaient pas d'antécédents de métastases cérébrales à l'inclusion (69,8 %) et avaient été diagnostiqués au stade métastatique (90,5 %). Les patients d'origine asiatique représentaient 67,5 % des patients inclus, tandis que ceux d'origine caucasienne en représentaient 27,8 %. Une mutation par délétion dans l'exon 19 a été observée chez 62,7 % des patients, tandis que 38,1 % des patients présentaient une mutation par substitution L858R dans l'exon 21.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était **le taux de réponse objectif (TRO) évalué par l'investigateur**, défini comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.

Il était nécessaire d'inclure 65 patients dans chaque cohorte pour disposer d'une puissance supérieure à 90 % pour un test au seuil bilatéral de 5 %, l'hypothèse nulle que le taux de réponses objectives de l'association amivantamab SC + lazertinib était inférieur ou égal à 50% contre l'hypothèse alternative que ce taux de réponse était supérieur ou égal à 70 %.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis

L'analyse principale des critères de jugement était prévue lorsque tous les patients auraient effectué au moins 3 évaluations (sauf s'ils retirent leur consentement de l'étude ou s'ils décèdent).

Résultats sur le critère de jugement principal

À la date de l'analyse, tous les participants de la cohorte 1 ont effectué au moins 3 évaluations de la maladie. Les résultats décrits sont issus de l'analyse principale pour cette cohorte. Pour la cohorte 6, certains participants n'ont pas réalisé au moins 3 évaluations, et le recrutement pour cette cohorte est toujours en cours. Par conséquent, l'analyse décrite pour cette cohorte est l'analyse intermédiaire.

Le taux de réponse objectif (TRO) évalué par l'investigateur pour les cohortes 1 et 6 combinées était de 66,4 % (IC95% = [56,9 ; 75,0]) :

- le TRO dans la cohorte 1 était de 67,6 % (IC95% = [55,2 ; 78,5]), la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du TRO étant supérieure à 50 %, l'hypothèse nulle est rejetée ;
- le TRO dans la cohorte 6 était de 64,4 % (IC95% = [48,8 ; 78,1]), sur un total de 45 patients évalués (seules les patients inclus avant le 20/07/2023 ont été analysés). Ces résultats sont exploratoires et ne sont pas à interpréter dans le cadre d'un test d'hypothèse.

Les résultats de l'analyses en sous-groupes du TRO dans les 2 cohortes suggèrent une efficacité moins importante dans les sous-groupes de patients âgés de plus de 65% ou plus de plus de 75 ans.

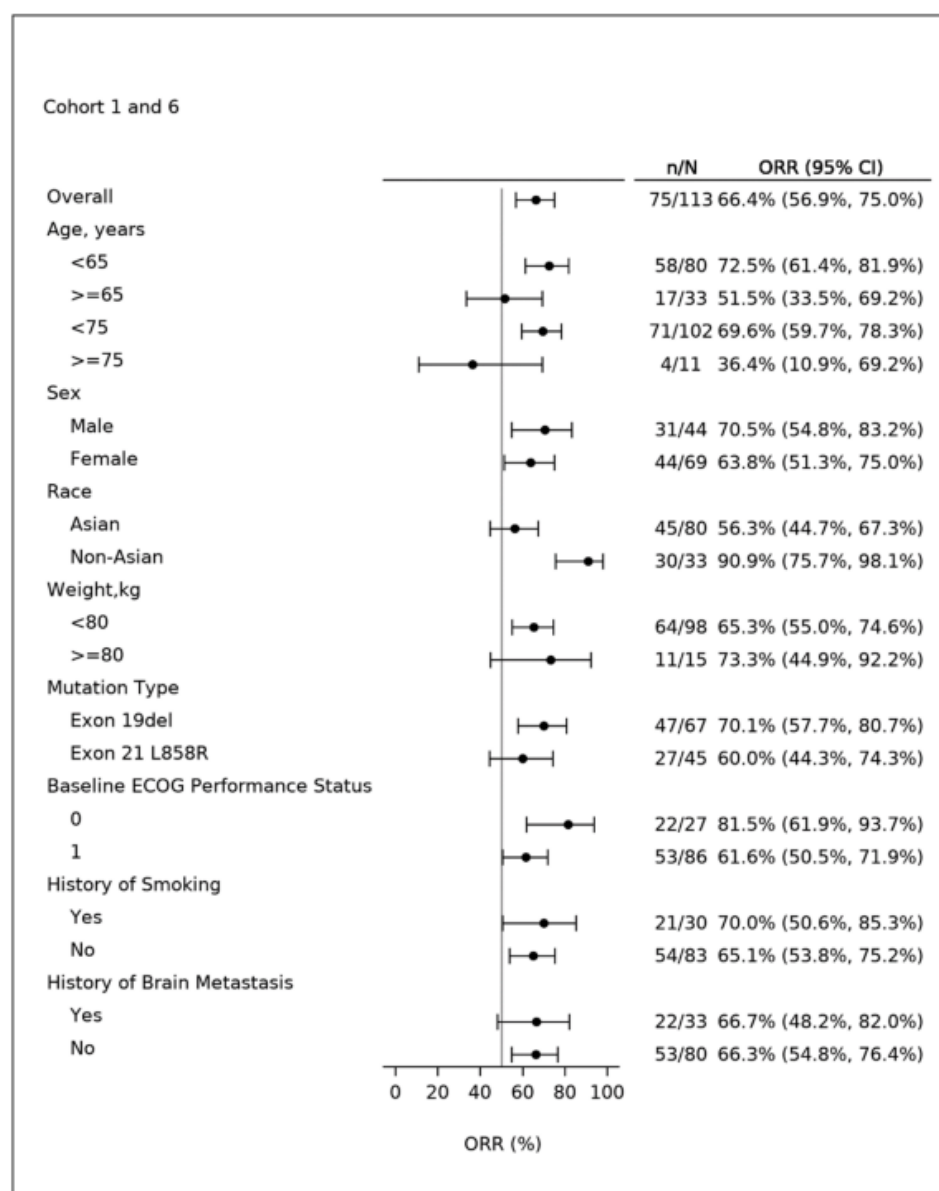


Figure 4 : Analyse en sous-groupes du taux de réponse objective (TRO) dans l'étude PALOMA-2 (cohorte 1 + cohorte 6)

3.2.3 Etude PALOMA-3

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, comparative, randomisée en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la **non-infériorité sur des paramètres pharmacocinétiques de l'amivantamab sous-cutané (SC) associé au lazertinib par voie orale, par rapport à l'amivantamab intraveineux (IV) associé au lazertinib par voie orale** chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation de du gène de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, après progression sous osimertinib et une chimiothérapie à base de sels de platines.

L'étude a débuté le 05 août 2022 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 03 janvier 2024.

Les principaux critères d'inclusion de cette étude étaient :

- CBNPC localement avancé ou métastatique ;

- Mutation commune du gène de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) ;
- Progression pendant ou après un traitement par osimertinib (ou un autre inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de 3e génération approuvé) et une chimiothérapie à base de platine ;
- Fonction organique et médullaire adéquate ;
- ECOG 0 ou 1.

Les patients ayant des métastases cérébrales symptomatiques ou progressives n'ont pas été inclus dans l'étude. Les patients ayant des métastases traitées qui étaient cliniquement stables et asymptomatiques depuis au moins 2 semaines et qui ne recevaient pas ou recevaient un traitement corticostéroïde à faible dose (≤ 10 mg de prednisone ou équivalent) depuis au moins 2 semaines avant la randomisation pouvaient être inclus.

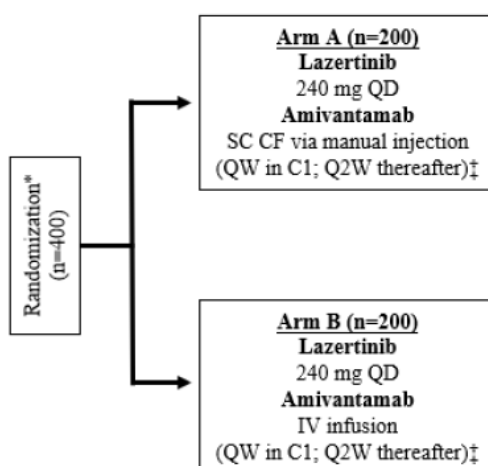
Traitements reçus

Un total de 418 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- Groupe **amivantamab SC + lazertinib** (n = 206 patients) :
 - **amivantamab** : 1600 mg ou 2240 mg (si poids corporel ≥ 80 kg) par voie sous-cutanée, une fois par semaine les 4 premières semaines (cycle 1) et ensuite une fois toutes les 2 semaines à compter de la semaine 5 (à partir du cycle 2),
 - **lazertinib** : 240 mg une fois par jour par voie orale ;
- Groupe **amivantamab IV + lazertinib** (n = 212 patients) :
 - **amivantamab** : 1050 mg ou 1400 mg (si poids corporel ≥ 80 kg) en perfusion intraveineuse, une fois par semaine les 4 premières semaines (cycle 1) et ensuite une fois toutes les 2 semaines à compter de la semaine 5 (à partir du cycle 2),
 - **lazertinib** : 240 mg une fois par jour par voie orale ;

La radiothérapie localisée et limitée de courte durée à des fins palliatives était autorisée pendant l'étude.

Le schéma de l'étude est détaillé ci-dessous :



C, Cycle, IV, intraveineux, QD, une fois par jour, QW, une fois par semaine, Q2W, toutes les 2 semaines, SC, sous-cutané

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Origine asiatique : oui / non
- Présence ou antécédents de métastases cérébrales à l'inclusion : oui / non
- Type de mutation : délétion dans l'exon 19 / substitution L858R dans l'exon 21
- Traitement antérieur : osimertinib (ou un autre ITK EGFR de 3ème génération approuvé) / chimiothérapie

Population de l'étude

Au total, 418 patients ont été randomisés, parmi lesquelles 416 patients (206 patients (100 %) dans le groupe amivantamab SC + lazertinib et 210 patients (99,1 %) dans le groupe amivantamab IV + lazertinib) ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude, constituant ainsi la « population de tolérance » de l'étude.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge médian des patients à l'inclusion était de 61 ans avec une majorité de femmes (66,7 %). La majorité des patients étaient de statut ECOG 1 (71,5 %), n'avaient jamais fumé (68,4 %), sans antécédents de métastase cérébrale à l'inclusion (66,0 %) et avaient été diagnostiqués au stade métastatique (81,6 %), 9,8 % des patients ont quant à eux été diagnostiqués aux stades I et II. Les patients d'origine asiatique représentaient 61,0 % des patients inclus, tandis que ceux d'origine caucasienne en représentaient 37,1 %. Une mutation par délétion dans l'exon 19 a été observée chez 65,3 % des patients, tandis que 34,7 % des patients présentaient une mutation par substitution L858R dans l'exon 21.

Tous les patients inclus avaient reçu aux moins une ligne de traitement systémique (médiane de 2). Parmi eux, 55,3 % ont reçu une chimiothérapie et 44,7 % ont reçu l'osimertinib en tant que dernière ligne de traitement antérieure. Plus de la moitié des patients avait eu un traitement par radiothérapie (55,5 %).

Critères de jugement

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité pharmacocinétique de la forme SC de l'amivantamab par rapport à forme IV. Les co-critères de jugement principaux de l'étude étaient :

- **La concentration résiduelle ($C_{\text{résiduelle}}$)** au Jour 1 du Cycle 4 [Pour les régions hors UE]
- **La concentration résiduelle ($C_{\text{résiduelle}}$)** avant la première dose au Jour 1 du Cycle 2 [Pour l'UE]
- **L'aire sous la courbe du jour 1 au jour 15 du cycle 2 (ASC_{D1-D15})**

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

- **Le taux de réponse objective (TRO)**, défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète (RC) ou partielle (RP) évalué par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.
- **La survie sans progression (SSP)**, évaluée par l'investigateur et définie comme le temps entre la randomisation et la date de progression objective de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou le décès.

La survie globale était un critère de jugement exploratoire.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis

La marge de non-infériorité définie pour les co-critères de jugement principaux a été fixée à 20%. La non-infériorité pharmacocinétique est démontrée si, pour chacun des co-critères (la $C_{\text{résiduelle}}$ et l' ASC_{D1-D15}), la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % du ratio des moyennes géométriques entre les deux groupes de traitement est supérieure ou égale à 80 % (risque alpha unilatéral de 5%).

Les critères de jugement secondaires (TRO et SSP) étaient testés selon une procédure hiérarchique, avec un risque alpha bilatéral de 5% :

- Le taux de réponse objective (TRO) : la non-infériorité de la forme SC par rapport à la forme IV est démontrée si l'intervalle de confiance à 95 % du risque relatif (RR) est supérieur ou égale à 60 % ;
- La survie sans progression (SSP) : test de supériorité avec un risque alpha bilatéral de 5%.

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

- **La concentration résiduelle ($C_{\text{résiduelle}}$)** avant la première dose au Jour 1 du Cycle 2 : la moyenne géométrique de la $C_{\text{résiduelle}}$ a été de 335 µg/mL pour la forme SC et 293 µg/mL pour la forme IV. Le rapport des moyennes géométriques (forme SC / forme IV) était de 1,145 ($IC_{90\%} = [1,040 ; 1,261]$).
- **L'aire sous la courbe du jour 1 au jour 15 du cycle 2 (ASC_{D1-D15})** : la moyenne géométrique de l' ASC_{D1-D15} a été de 135861 µg.h/mL pour la forme SC et 131704 µg.h/mL pour la forme IV. Le rapport des moyennes géométriques (forme SC / forme IV) était de 1,032 ($IC_{90\%} = [0,976 ; 1,090]$).

Les bornes inférieures des intervalles de confiance à 90% des co-critères de jugement principaux étant supérieurs à 80%, la non-infériorité pharmacocinétique de l'amivantamab SC par rapport à l'amivatamab IV a été démontrée.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Le taux de réponse objective (TRO)

Le TRO a été de 30,1 % pour l'association amivantamab SC + lazertinib versus 32,5 % pour l'association amivantamab IV + lazertinib, avec un risque relatif de 0,92 ($IC_{95\%} = [0,70 ; 1,23]$).

La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du TRO étant supérieur à 60 %, la non-infériorité a été démontrée en termes de taux de réponse objective.

La survie sans progression (SSP)

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'association amivantamab SC + lazertinib et l'association amivantamab IV + lazertinib sur la survie sans progression, HR = 0,84 ($IC_{95\%} = [0,64 ; 1,10]$, p = 0,2006).

3.3 Profil de tolérance

- Les données des études cliniques

Etude MARIPOSA :

La population de tolérance de l'étude était composée de 421 patients dans le groupe amivantamab + lazertinib et de 428 patients dans le groupe osimertinib.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 18,5 mois dans le groupe amivantamab + lazertinib (15,24 mois (intervalle : 0,0 ; 31,3) pour l'amivanamab et 18,5 mois (intervalle : 0,2 ; 31,4) pour le lazertinib) et de 18,0 mois (intervalle : 0,2 ; 32,7) dans le groupe osimertinib.

La proportion d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 a été de 75,1 % dans le groupe amivantamab + lazertinib et 42,8 % dans le groupe osimertinib. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés dans le groupe amivantamab + lazertinib ont été le rash cutané (amivantamab + lazertinib : 15,4 % ; osimertinib : 0,7 %), la paronychie (amivantamab + lazertinib : 10,9 % ; osimertinib : 0,5 %), la dermatite acnéiforme (amivantamab + lazertinib : 8,3 % ; osimertinib : 0 %), l'embolie pulmonaire (amivantamab + lazertinib : 8,3 % ; osimertinib : 2,3 %), les réactions liées à la perfusion (amivantamab + lazertinib : 6,4 % ; osimertinib : 0 %) et la pneumonie (amivantamab + lazertinib : 3,8 % ; osimertinib : 4,7 %).

La proportion d'EI graves (EIG) a été de 48,7 % dans le groupe amivantamab + lazertinib et 33,4 % dans le groupe osimertinib. Les EIG les plus fréquemment rapportés dans le groupe amivantamab + lazertinib ont été l'embolie pulmonaire (amivantamab + lazertinib : 6,2 % ; osimertinib : 2,3 %), la pneumonie (amivantamab + lazertinib : 4,0 % ; osimertinib : 4,9 %) et la thrombose veineuse profonde (amivantamab + lazertinib : 2,9 % ; Osimertinib : 0,5 %).

Au total, 34,9% des patients dans le groupe amivantamab + lazertinib (34,4% pour amivantamab et 20,2% pour lazertinib), 13,6% des patients dans le groupe osimertinib et 13,1% des patients dans le groupe lazertinib ont présenté des EI ayant conduit à l'arrêt définitif d'au moins un des traitements de l'étude. Les EI ayant conduit à l'arrêt définitif d'au moins un des traitements de l'étude les plus fréquemment rapportés dans le groupe amivantamab + lazertinib ont été les réactions liées à la perfusion (amivantamab + lazertinib : 4,5 % ; osimertinib : 0,0 %), la paronychie (amivantamab + lazertinib : 3,3 % ; osimertinib : 0,0 %), le rash cutané (amivantamab + lazertinib : 2,6 % ; osimertinib : 0,0 %), la pneumonie (amivantamab + lazertinib : 1,9 % ; osimertinib : 0,7 %) et l'embolie pulmonaire (amivantamab + lazertinib : 1,9 % ; osimertinib : 0,5 %).

La proportion d'EI survenant pendant l'étude ayant conduit au décès a été de 8,1 % (n = 34 patients) dans le groupe amivantamab + lazertinib (dont quatre décès ont été considérés liés au traitement) et de 7,2 % (n = 31 patients) dans le groupe osimertinib (dont deux décès ont été considérés liés au traitement). La proportion de décès attribués à un EI et survenant durant les 90 premiers jours de traitement a été de 3,6 % (n = 15) dans le groupe amivantamab + lazertinib et 2,1 % (n = 9) dans le groupe osimertinib.

Au total, des EI d'intérêt particulier ont été observés chez 410 patients (97,4%) du groupe amivantamab + lazertinib et 238 patients (55,6%) du groupe osimertinib. Les EI d'intérêt particulier ont été :

- les rashes cutanés : 88,6 % dans le groupe amivantamab + lazertinib contre 49,1 % dans le groupe osimertinib ;
- les réactions liées à la perfusion : 62,9 % dans le groupe amivantamab + lazertinib (dont 83,8 % (n = 222) survenant lors de la première perfusion et 32,3 % (n = 118) lors de perfusions ultérieures) contre aucun dans le groupe osimertinib ;
- les événements thromboemboliques veineux : 37,3 % dans le groupe amivantamab + lazertinib contre 9,1 % dans le groupe osimertinib ;
- Les pneumopathies inflammatoires et pneumopathies interstitielles diffuses : 3,1 % dans le groupe amivantamab + lazertinib contre 3,0 % dans le groupe osimertinib.

Etude SKIPPirr¹³

Les données de cette étude de phase II, dont l'objectif était d'évaluer quatre stratégies prophylactiques visant à réduire l'incidence des réactions liées à la perfusion associées à la formulation intraveineuse

¹³ Paz-Ares LG, Spira AI, Han JY, Shih JY, Mascaux C, Roy UB, et al. 1269P Preventing infusion-related reactions with intravenous amivantamab: Updated results from SKIPPirr, a phase II study. Ann Oncol. 1 sept 2024;35:S812.

d'amivantamab, ne permettent pas d'apporter des éléments pertinents sur l'efficacité et la tolérance de l'association RYBREVANT/LAZCLUZE.

Etude COCOON¹⁴

Il s'agit d'une étude de phase II, randomisée en ouvert, ayant évalué l'impact d'une prise en charge dermatologique renforcée par rapport à une prise en charge standard des événements indésirables dermatologiques chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation du gène de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, traités par amivantamab IV + lazertinib. L'étude prévoit une phase d'expansion chez les patients traités par amivantamab SC + lazertinib, dont l'instauration est prévue pour le second semestre 2025. En l'absence d'analyse finale des résultats, cette étude n'est pas décrite

Etude PALOMA-2

La population de tolérance de l'étude était composée de 125 patients (68 patients dans la cohorte 1 et 57 patients dans la cohorte 6) ayant reçu au moins une dose de l'association amivantamab SC + lazertinib. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 6,80 mois (9,61 mois dans la cohorte 1 et 6,05 mois dans la cohorte 6).

La proportion d'EI a été de 47,2 % pour les EI de grades ≥ 3 , 24,8 pour les EI G et 12,8 % pour les EI ayant conduit à l'arrêt définitif d'au moins un des traitements de l'étude.

Cinq patients sont décédés. Les raisons des décès étaient la progression de la maladie (2 sujets), un événement indésirable (2 sujets) et autre (pneumonie chez 1 sujet). Les EI ayant entraîné le décès étaient l'arrêt cardiaque et la septicémie.

L'usage d'une anticoagulation prophylactique était systématique dans la cohorte 6 et recommandé dans la cohorte 1 (70,6% des sujets sous anticoagulation prophylactique) : 12,8 % des patients (17,6 % dans la cohorte 1 et 7,0 % dans la cohorte 6) ont reporté un événement thrombo-embolique veineux.

Etude PALOMA-3

La population de tolérance de l'étude était composée de 416 patients ayant reçu au moins une dose des traitements de l'étude. La durée médiane d'exposition au traitement a été de 4,65 mois dans le groupe amivantamab SC + lazertinib et de 4,12 mois dans le groupe amivantamab IV + lazertinib.

Le profil de tolérance a été comparable entre les deux groupes de traitement, l'incidence des réactions liés à l'administration (perfusion IV ou injection SC) a été de 13,1 % dans le groupe amivantamab SC + lazertinib et de 65,7 % dans le groupe amivantamab IV + lazertinib.

— Les données des PSUR

Les données du PBRER n°6 couvrent la période du 21 mai 2024 au 20 novembre 2024. Au total, 4 226 patients ont été exposés à l'amivantamab dans le cadre des essais cliniques. L'exposition cumulée à l'amivantamab a été estimée à 7 153 cures de traitement dans le monde, depuis le début des études cliniques jusqu'au 30 novembre 2024. Au cours de la période de ce PBRER, aucun nouvel effet indésirable associé à l'amivantamab n'a été identifié. A l'issue de la période couverte par ce PBRER, par

¹⁴ Janssen Research & Development, LLC. A Phase 2, Open-Label, Randomized Trial Evaluating the Impact of Enhanced Versus Standard Dermatologic Management on Selected Dermatologic Adverse Events Among Patients With Locally Advanced or Metastatic EGFR-Mutated NSCLC Treated First-Line With Amivantamab + Lazertinib [Internet]. clinicaltrials.gov; 2025 janv [cité 30 janv 2025]. Report No.: NCT06120140. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06120140>

suite de l'évaluation d'un signal, l'ulcère cutané a été identifié comme un effet indésirable associé à l'amivantamab.

– Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR de RYBREVANT (amivantamab) (version 5.2, 30/12/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Réactions liées à la perfusion. Événements thromboemboliques veineux.
Risques importants potentiels	Hépatotoxicité. Altération de la fertilité et toxicité embryofœtale.
Informations manquantes	Aucune.

Le résumé des risques du PGR de LAZCLUZE (lazertinib) (version 1.4, 20/01/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Événements thromboemboliques veineux.
Risques importants potentiels	Hépatotoxicité. Altération de la fertilité et toxicité embryofœtale.
Informations manquantes	Aucune.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CBNPC		
PALOMA-2	Étude de cohorte de phase II, multicentrique, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique de l'amivantamab administré par voie sous-cutanée chez les patients atteints de CBNPC avec mutation du gène de l'EGFR (2 des 7 cohortes évaluent l'association amivantamab SC (toutes les 2 semaines) + lazertinib dans la population de la présente demande d'inscription)	En cours de recrutement (données attendues en 2025)

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le traitement du cancer colorectal.

4. Discussion

Au total, l'association RYBREVANT (amivantamab) + LAZCLUZE (lazertinib) a démontré sa supériorité par rapport à l'osimertinib dans une étude randomisée en 3 groupes parallèles (MARIPOSA) menée chez 1 074 patients atteints de CBNPC localement avancée ou métastatique nouvellement diagnostiqué, avec mutation commune du gène de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 :

- sur la survie sans progression évaluée par un CRI selon les critères RECIST v1.1 : HR = 0,70 (IC95% = [0,58 ; 0,85] ; p=0,0002), avec des médianes de survie sans progression respectives de 23,7 vs 16,6 mois ;
- sur la survie globale, avec
 - un HR de 0,75 (IC95% = [0,61 ; 0,92] ; p=0,0048),
 - une médiane de survie non atteinte dans le groupe amivantamab + lazertinib et de 36,7 mois dans le groupe osimertinib,
 - et des taux de survie globales à 42 mois respectivement de 56 % et de 44 % ;

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'étude MARIPOSA a été réalisée en ouvert pour le groupe amivantamab + lazertinib ;
- la différence en survie sans progression est essentiellement liée à une diminution des progressions alors que les décès sans progression sont augmentés, sans test comparant les incidences cumulées des décès sans progression entre les groupes ;
- un excès de mortalité à court terme (9-12 premiers mois de traitement) par rapport au groupe osimertinib ;
- une possible hétérogénéité d'effet selon l'âge : il est suggéré un effet du traitement plus important dans le sous-groupe des patients âgés de moins de 65 ans dans l'étude MARIPOSA, confirmés les résultats de l'étude PALOMA-2 ;
- l'absence de données chez les patients ayant des métastases cérébrales symptomatiques, ceux-ci ayant été exclus de l'étude, ce qui limite l'extrapolation des résultats à ce profil de patients ;
- des censures possiblement informatives pour 11% des patients dans le groupe amivantamab + lazertinib et 9% des patients du groupe osimertinib, liés notamment à des retraits de consentements (15 et 8 patients respectivement) ainsi qu'à des patients ayant manqué 2 évaluations consécutives ou plus (11 et 8 patients respectivement) ;
- l'absence de conclusion formelle concernant les résultats de qualité de vie ;
- l'efficacité à long terme dans cette indication n'est pas connue (suivi médian limité à 22 mois dans l'étude MARIPOSA) ;
- le profil de tolérance de l'association amivantamab + lazertinib par rapport à l'osimertinib, marqué par une fréquence élevée d'EI de grades ≥ 3 (75,1 % et 42,8 % respectivement), d'EI graves (48,7 % et 33,4 % respectivement) et d'EI ayant entraîné l'arrêt définitif d'au moins un traitement de l'étude (34,9 % et 13,6 % respectivement), ainsi que par la survenue :
 - de réactions dermatologiques (notamment des rashes) et de réactions liées à la perfusion chez respectivement 88,6 % et 62,9 %,

- d'événements thromboemboliques veineux chez 37,3 % des patients,
- et de pneumopathies inflammatoires et pneumopathies interstitielles diffuses chez 3,1 % des patients ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de l'association RYBREVANT (amivantamab) + LAZCLUZE (lazertinib) sur la morbi-mortalité, mais avec un surcroît de mortalité au cours de la première année de traitement et un profil de tolérance marqué par un excès d'événements indésirables, dont les événements thromboemboliques veineux et des rashs cutanés. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

Les spécialités sont destinées à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que :

- Le cancer du poumon représente la première cause de décès par cancer en France. La survie nette standardisée à 5 ans, tous types et stades confondus, est estimée à 20% ;
- Comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée ;
- Le cancer bronchique est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme et le troisième chez la femme parmi les tumeurs solides (52 777 nouveaux cas estimés en France métropolitaine en 2023). Dans le CBNPC, on retrouve une mutation de l'EGFR dans 15 % des cas et les mutations dites « communes » de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) sont retrouvés dans près de 70 % des mutations de l'EGFR.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où :

- la spécialité TAGRISSO (osimertinib) est recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique, accessible et pris en charge en pratique courante en France.
- les résultats de l'étude MARIPOSA sur laquelle s'est principalement fondée la demande d'accès précoce ne permettent pas de mettre en évidence une perte de chance pour les patients traités par TAGRISSO (osimertinib), par rapport à l'apport prévisible de l'association faisant l'objet de la demande d'accès précoce, notamment au regard :
 - du surcroît de mortalité à court terme (9-12 premiers mois de traitement) observé chez les patients traités par l'association RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib). A

ce jour, aucune donnée n'est disponible sur les facteurs conduisant à ce risque majeur qui aurait pu permettre une sélection au-préalable des patients avant mise sous traitement ;

- du profil de tolérance de cette association, caractérisé notamment par un nombre plus élevé dans le groupe l'association RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) par rapport au groupe TAGRISSO (osimertinib), d'arrêts de traitement, d'effets indésirables graves et d'événements de grades ≥ 3 , des effets indésirables d'intérêt particulier et notamment par la survenue d'événements thromboemboliques veineux chez plus d'un tiers des patients et des rashes cutanés chez près de 9 patients sur 10.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque l'osimertinib est recommandé au même stade de la maladie dans la stratégie thérapeutique.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

L'association de RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) n'est pas susceptible d'être innovante dans l'indication considérée car :

- il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, au regard des résultats de l'étude MARIPOSA. En effet, il est observé :
 - une différence statistiquement significative en survie sans progression par rapport au groupe osimertinib (HR = 0,70 ; IC95% = [0,58 ; 0,85] ; p=0,0002), essentiellement liée à une diminution des progressions alors que les décès sans progression sont augmentés, sans test comparant les incidences cumulées des décès sans progression entre les groupes ;
 - un surcroît de mortalité à court terme (9- 12 premiers mois) par rapport au groupe osimertinib ;
 - un profil de tolérance moins favorable par rapport à l'autre groupe de l'essai caractérisé par plus :
 - d'effets indésirables graves (48,7 % dans le groupe amivantamab + lazertinib et 33,4 % dans le groupe osimertinib) ;
 - d'événements indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement (34,9% des patients dans le groupe amivantamab + lazertinib et 13,6% des patients dans le groupe osimertinib) ;
 - d'événements de grade ≥ 3 (75,1 % dans le groupe amivantamab + lazertinib et 42,8 % dans le groupe osimertinib) ;
 - de rashes cutanés (88,6 % dans le groupe amivantamab + lazertinib et 49,1 % dans le groupe osimertinib) ;
 - et d'événements thromboemboliques veineux chez 37,3 % des patients traités par cette association dans l'étude MARIPOSA, et 12,8 % des patients de l'étude PALOMA-2 menée en ouvert, et ce malgré une anticoagulation prophylactique dans cette dernière ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté mais présente des résultats cliniques ne permettant pas d'étayer la présomption d'un bénéfice suffisant pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il n'est pas susceptible de combler le besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) dans les indications suivantes :

- « RYBREVANT, en association au lazertinib, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 ».
- « LAZCLUZE, en association à l'amivantamab, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.