



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 mai 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.

Examen - Post-AMM - Première demande – RYBREVANT / LAZCLUZE en association - CBNPC (CT AP-478) - JANSSEN-CILAG

Examen – Inscription – RYBREVANT / LAZCLUZE (en association – CBNPC) (amivantamab) / lazertinib (mésilate de) monohydraté) (CT-21293) - JANSSEN-CILAG

Examen – Inscription – RYBREVANT 1600 et 2240 mg (amivantamab) (CT 21304) - JANSSEN-CILAG

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le docteur Serge Kouzan en situation de conflit d'intérêts.

(Serge Kouzan rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Serge et bienvenue. Nous allons procéder à l'évaluation RYBREVANT / LAZCLUZE. Serge est notre rapporteur externe et Sylvie Chevret, interne pour la méthodologie. Il n'y a pas d'association et nous avons, d'une part, le droit commun et, d'autre part, l'AP post-AMM.

Un chef de projet pour la HAS.- Aujourd'hui, vous évaluez la demande d'accès précoce post-AMM de l'association RYBREVANT, l'amivantamab, en 350 mg en solution ADV pour perfusion et RYBREVANT en 1 600 et 2 240 mg en solution agitable associée au LAZCLUZE, le Lazertinib, 80 mg et 240 mg en comprimé pelliculé. Associé à une demande d'extension d'indication pour RYBREVANT 350 mg en solution ADV pour perfusion et une inscription pour LAZCLUZE et RYBREVANT sous-cutané.

L'amivantamab est un anticorps bispécifique anti-EGFR-MET. Le Lazertinib est un ITK de l'EGFR de troisième génération. Pour RYBREVANT, il s'agit d'une inscription à l'hôpital et pour LAZCLUZE en ville et à l'hôpital. Pour cette association, il s'agit d'une demande en indication en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou une substitution 858R dans l'exon 21.

RYBREVANT a obtenu une extension d'indication en décembre 2024 et une extension de gamme pour la sous-cutanée en avril 2025. LAZCLUZE a obtenu une AMM en janvier 2025. Le laboratoire revendique, pour le droit commun, un SMR important, une ASMR III versus l'osimertinib et pas d'ISP.

Les deux demandes reposent essentiellement sur les résultats de l'étude MARIPOSA de phase III de supériorité randomisée en trois groupes parallèles. Ayant inclus les patients nouvellement diagnostiqués. Les patients avec des métastases cérébrales symptomatiques n'ont pas été inclus. Les patients ont été randomisés pour recevoir l'amivantamab IV plus lazertinib, l'osimertinib ou le lazertinib. Les patients du groupe amivantamab et lazertinib étaient en ouvert et les patients des deux autres groupes étaient en double aveugle. Sachant que le groupe lazertinib était uniquement exploratoire et qu'il n'y avait pas de contrôle risque alpha sur ce groupe.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression évaluée par un CRI en aveugle, après un suivi médian de 22 mois à (inaudible 00 :06 :59 – 1) avec des médianes de 23,7 mois et 16,6 mois, respectivement. Cette amélioration de la survie sans progression était portée par une diminution du progrès, alors que les décès sans progression ont augmenté. Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était la survie globale. Après un suivi médian de 37,8 mois, il était également significatif. La médiane n'a pas été atteinte dans le groupe amivantamab et lazertinib et elle était de 36,7 mois dans le groupe osimertinib. Sachant qu'il y avait une surmortalité dans le groupe amivantamab et lazertinib lors des premiers mois du traitement. La qualité de vie était exploratoire.

Concernant la tolérance, elle était dégradée avec des EI de grande supérieurs ou égaux à trois et des EI graves augmentés. Les EI d'intérêts particuliers étaient une rash cutanée, les réactions liées à la perfusion et les événements thromboemboliques veineux étaient quatre fois plus importants dans le groupe amivantamab associé à lazertinib. Il y avait également des pneumonies, des pneumopathies interstitielles à hauteur de 3 %.

En voie sous-cutanée, le laboratoire a fourni les résultats de deux études, l'étude PALOMA-2 de phase 2 non comparative, multicentrique, composée de 7 cohortes parallèles, dont deux nous intéressent aujourd'hui. Elles ont évalué l'amivantamab sous-cutané plus lazertinib sur les patients en première ligne de traitement. Le critère de jugement principal était le TRO, qui était de 66,4 %, avec une limite de non-infériorité atteinte de 50 %. Sachant que les patients de cet essai avaient reçu une anticoagulation prophylactique. Il y avait 12,8 % d'événements thromboemboliques veineux.

L'étude PALOMA-3 est une phase 3. Elle comparait l'amivantamab sous-cutané plus lazertinib et l'amivantamab IV plus lazertinib chez les patients en deuxième ligne. Les co-critères de jugement principaux étaient la concentration résiduelle et l'âge de la courbe. C'était une analyse de non- infériorité qui a été légalement atteinte. Les patients du groupe sous-cutané ont eu 13,1 % de réactions liées à la perfusion versus 65,7 % dans le groupe IV.

Concernant le temps de développement, il n'y a aucune étude en cours dans ces indications. Pour ces deux dossiers, nous avons fait appel au Docteur Serge Kouzan, en tant qu'expert externe et au Professeur Sylvie Chevret en qualité d'expert interne.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge, à toi.

M. le Dr KOUZAN.- On parle aujourd'hui d'un sous-groupe de cancers du poumon qui ont une addiction à un dérèglement de l'EGFR. Cette fraction de cancer touche plutôt des non-fumeurs, puisque l'on voit ici, sur ce camembert, la fraction qui nous intéresse, la fraction en rouge. Cela touche donc plus les non-fumeurs que les fumeurs. À gauche, ce sont les fumeurs. J'ai juste mentionné une toute petite fraction des mutations par insertion 20, pour lesquelles l'amivantamab a déjà été discutée au sein de la Commission de la transparence et a déjà eu une valorisation.

Ces mutations touchent non seulement plus les non-fumeurs, mais sont également plus fréquentes chez les Asiatiques. C'est un chaland de patients qui sont plus jeunes que les patients habituels. C'est lié à une stimulation de la prolifération qui n'a plus de frein du fait

des mutations. C'est une variété de cancers qui n'est pas sensible à l'immunothérapie. Et, sur le plan du panorama thérapeutique ces dernières années, on est passé des chimiothérapies d'il y a 20 ans à, d'abord, des inhibiteurs de TK de première génération, puis, depuis cinq, six ans, à l'osimertinib de troisième génération. Qui, d'abord, était plus efficace, en particulier sur les mutations induites par l'exposition au TKI de première génération. Et qui avait, d'autre part, une meilleure tolérance clinique, une meilleure pénétration cérébrale et qui avait démontré une supériorité, à la fois en PFS et en OS, dans un essai qui s'appelle FLAURA. Je mentionne le nom parce que l'on va y revenir plus tard. Et, depuis 2020, il est valorisé à l'important III. Et c'est actuellement le standard de première ligne.

Ce qu'il faut bien comprendre, c'est que, dans les cancers du poumon, il y a une très grande hétérogénéité clonale. C'est une hétérogénéité qui s'instaure au fil du temps en fonction de la pression sélective induite par les médicaments et, en particulier, les inhibiteurs de tyrosine kinase. Et il y a également une mutation qui s'exprime de manière différente selon les endroits du corps. Et donc, on peut très bien avoir une coexistence de sous-clones très différents et, donc, de sensibilités médicamenteuses différentes selon les endroits, selon les métastases.

Malheureusement, c'est un événement qui est fréquent. Qui est plus fréquent dans les mutations EGFR, qui sont des mutations ponctuelles. Qui est moins fréquent dans les mutations où il y a une translocation complète, par exemple les mutations ALK, qui ne concernent pas ce dossier. Et la fréquence n'a rien à voir avec les mutations que l'on a dans les leucémies et myélomes chroniques, où l'on est tranquille pendant plusieurs années, en théorie.

Donc, c'est une problématique qui est inéluctable et qui est parallèle à la problématique qu'il y a dans le traitement antibiotique de la tuberculose ou dans le traitement antiviral du VIH. C'est inévitable. Et donc, la question actuelle, c'est que, du fait de l'apparition de ces résistances, on a un échappement thérapeutique. Comme l'on voit, par exemple, sur les courbes de l'essai qui concernaient l'osimertinib, qui est actuellement le standard thérapeutique, vous voyez qu'au fur et à mesure du temps, et sur un intervalle de temps pas si long que cela, la moitié des gens sont évolutifs, puisque la médiane de survie était de 38 mois sur l'essai Príncipe du New England 2020. Donc, c'est un besoin médical qui n'est pas satisfait actuellement.

On parle de l'amivantamab, qui est un anticorps qui va s'accrocher sur la partie extracellulaire du récepteur de l'EGF, qui a une double action, EGF et MET, ce qui a des conséquences sur la prolifération. En dépit du fait qu'il s'agisse d'une grosse molécule, il y a une pénétration au niveau des métastases cérébrales qui sont correctes. Et l'on a déjà vu cette molécule au niveau de la Commission de la transparence. D'une part, pour les mutations de l'exon 20. Vous l'avez déjà vu, récemment, en mars. Et pour les mutations communes, d'abord, en deuxième ligne, dans l'essai MARIPOSA-2. Vous l'avez également vu, il y a deux mois, pour une valorisation. Et le dossier actuel, ce sont donc les mutations communes et, en première ligne. Et l'on va parler essentiellement de l'essai MARIPOSA.

Qu'est-ce que cet essai ? D'abord, c'est une association entre, d'une part, ce monoclonal et un TKI qui est cousin germain de l'osimertinib, qui s'appelle le lazertinib, qui, pour le moment, n'est pas du tout disponible en Europe. Il a surtout été développé en Asie. Donc, c'est une

association de ces deux médicaments qui est comparée, dans cet essai, à la référence, l'osimertinib seul, le bras B. Et qui est également comparé au lazertinib seul, selon une randomisation 2 : 2 : 1. Donc, il y a un petit peu moins de patients dans le troisième bras, le bras C. Sachant que la comparaison principale, c'est-à-dire l'association versus le comparateur osimertinib, était en ouvert. Les critères de recrutement étaient, bien sûr, les mutations EGFR communes, avec, comme habituellement, dans les études d'enregistrement, un bon statut ECOG 0 ou 1. Et avec des stratifications adéquates.

Le critère principal était la survie sans progression, évaluée par un comité indépendant, en aveugle. Et la survie globale était un critère secondaire hiérarchisé. Il y avait une multitude d'autres critères non hiérarchisés. Ce qui est à signaler, c'est qu'en termes de iatrogénie, en réalité, l'association de ces deux médicaments a entraîné un profil de iatrogénie inattendu et cela a obligé à mettre en place une anticoagulation systématique pendant les quatre premiers mois du traitement. Mais c'est un amendement qui n'a été mis en place que deux ans après le début de l'essai. C'était bien sûr lié à l'accumulation des événements indésirables.

La population incluse est tout à fait typique des EGFR communs, plutôt « jeune », médiane à 63 ans, plutôt asiatique, plutôt féminin, plutôt non-fumeur. Un certain nombre de métastases cérébrales, 40 %. Et une pathologie de cinétique assez rapide, puisque les délais médians du diagnostic étaient entre un et deux mois.

On passe aux résultats. Sur le critère principal, on voit qu'il y a une supériorité de l'association, qui est donc la courbe bleue amivantanib plus lazertinib, contre les deux autres monothérapies qui sont finalement superposables. C'est pour cela que l'on ne voit pas bien sur le graphique. Donc, osimertinib qui est le référentiel et le lazertinib qui est donc ce cousin germain de l'osimertinib.

En ce qui concerne la survie globale, il y a un différentiel en faveur de l'association qui apparaît à peu près au-delà du douzième mois. Sachant que, dans les douze premiers mois, il y a par contre une petite surmortalité initiale, donc en défaveur de l'association.

Il y a eu d'autres critères secondaires. Je soulignerais, mais ce n'est pas la première fois que l'on en parle la qualité de vie, la façon dont elle est explorée est totalement non productive, puisqu'il n'y a pas de différence entre les bras. Alors que, si l'on voit la iatrogénie, entre les traitements anticoagulants, les embolies pulmonaires, les réactions à la perfusion, les soins nécessaires sur le plan cutané et anticoagulation, etc. je ne pense pas qu'il puisse y avoir une comparaison de la qualité de vie de l'osimertinib per-os versus une association intraveineuse. Donc, aucune conclusion n'est possible sur ce critère secondaire non hiérarchisé de la qualité de vie.

Si l'on reprend les chiffres de mortalité, on voit que l'on a une mortalité par progression de la maladie un peu moindre pour l'association. Par exemple, on a 27 % de morts par progression de la maladie, versus 38 % pour l'osimertinib. Par contre, on a un prix à payer, puisque la mortalité par événement indésirable est un peu plus importante, ainsi que par les événements indésirables survenus 30 jours après la dernière dose. Donc, au total, il y a un petit avantage de mortalité, mais avec une compensation partielle par une iatrogénie avec des décès iatrogènes.

La tolérance, vous l'avez compris, est bien moins bonne que celle de l'osimertinib, puisque c'est un médicament qui combine à la fois les effets secondaires anti-EGFR, anti-MET et les effets secondaires du lazertinib avec un spectre élargi. En particulier, la maladie thromboembolique, mais ce n'est pas le seul. Il y a les réactions à la perfusion. Il y a des réactions cutanées importantes. Il y a une hypoalbuminémie. Le taux d'événements graves est plus important que dans l'osimertinib seul. De même que celui des événements entraînant un arrêt est définitif, etc. Donc la tolérance, il n'y a pas photo, est plus mauvaise.

Cette mauvaise tolérance a nécessité de prendre des mesures. D'une part, il y a une prémédication pour atténuer les réactions de perfusion intraveineuse. Sachant que l'industriel est en train de développer une forme sous-cutanée, mais elle n'est pas encore là. Il y a une prise en charge dermatologique assez conséquente. Il faut prendre un traitement antibiotique de type acné sévère, c'est une tétracycline. Il faut s'appliquer tous les jours de la crème hydratante. Il faut faire des lavages de mains et de pieds à la chlorhexidine. Il faut un traitement anticoagulant systématique pendant les quatre premiers mois au moins. On ne sait pas combien de temps il faut le faire.

Et donc, dans la discussion des choix thérapeutiques, et je vais y revenir juste après, cette nouvelle séquence thérapeutique fait basculer les gens d'un traitement per-os qui était relativement bien toléré, même très bien toléré, à, à nouveau, retour vers le futur, une problématique de traitement anticancéreux, avec pas mal d'effets secondaires et des perfusions, une administration hospitalière.

En résumé, il y a un phénomène qui est inéluctable, c'est la résistance au TKI. Et donc, c'est une première option qui est proposée, l'association de cet anticorps monoclonal avec une monothérapie cousine germaine du lazertinib, mais qui entraîne un spectre de iatrogénie non nul. Il y a un avantage de survie modérée qui s'observe après douze mois, avec une petite surmortalité initiale. L'iatrogénie, vous l'avez compris, est significative. Et l'on est un peu à un carrefour, puisque, concomitamment, est parue une autre association, parue dans la presse, dans le New England, l'association de la chimiothérapie traditionnelle, doublet platine, et de l'osimertinib, qui est le référent de première ligne actuelle et qui était aussi le comparateur dans cet essai. Et donc, dans l'essai FLAURA 2, il y a eu association chimiothérapie osimertinib, qui a également entraîné une amélioration de la survie. Bien sûr, on ne peut pas comparer les deux, mais c'est du même ordre de grandeur, grosso modo. Il y a également une majoration de la iatrogénie par rapport à l'osimertinib seul. Peut-être pas du même degré, mais c'est à discuter.

Donc, la place de ce que l'on discute aujourd'hui dans la stratégie de première ligne n'est pas connue. Parce que l'on a trois options. On a l'osimertinib depuis cinq ans, mais l'on sait qu'il va y avoir des résistances. Et, actuellement, on peut également discuter, soit le traitement dont on discute, qui est donc l'option MARIPOSA, amivantamab/lazertinib, soit l'option chimiothérapie/osimertinib. Aujourd'hui, il n'y a pas de critères précis pouvant déterminer une hiérarchie entre ces trois options.

Le choix, aujourd'hui, on ne sait pas. Il faut prendre en considération le terrain, les désirs du patient, parce que les différences de qualité de vie sont très grandes. On évalue actuellement si la présence de métastases cérébrales peut favoriser une option versus l'autre, peut-être

FLAURA-2 ? La persistance d'ADN tumoral circulant va-t-elle être un critère de choix ? La qualité de vie. Et, pour le moment, on ne sait pas choisir. Il n'y a pas de recommandation. Il y a ces trois options qui vont être disponibles.

Donc, il y avait deux questions. La première, l'accès précoce. En dépit de ce rapport efficacité-tolérance qui n'est pas le même que celui de l'osimertinib, parce que cela apporte un début de solution à la problématique de la résistance, avec, quand même, un avantage de survie globale, mais que l'on doit replacer dans un contexte de bénéfice-risque à discuter au cas par cas. Personnellement, je suis en faveur de l'accès précoce. Et, en ce qui concerne la valorisation, selon moi, le SMR est important, cela ne se discute pas. Si l'on regarde les critères de valorisation de la commission, il y a un avantage de survie, donc on peut discuter à la SMR III. Mais il y a une iatrogénie et une petite surmortalité initiale. Cela downgrade-t-il vers le IV ? Je ne sais pas bien. Mais la balle sera dans votre camp.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci, Serge. Sylvie Chevret ?

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais revenir sur l'essai. D'abord, c'est un essai à trois bras, comme l'on vient l'entendre. Cela me gêne un peu quand même que le troisième bras soit juste là à des fins exploratoires. Je suis un peu surprise que les agences réglementaires ne réagissent pas à cela, pour les patients qui sont inclus uniquement de façon exploratoire.

La comparaison principale, vous l'avez comparé, c'est entre cette association et l'osimertinib, qui est apparemment le bras standard. Je me suis interrogé aussi, je ne sais pas si Serge veut dire un mot ensuite, sur pourquoi il n'y a pas de bras amivantamab seul. Et si la comparaison avec lazertinib n'avait pas quand même de l'intérêt par rapport au fait que, on l'a vu, il y a une toxicité augmentée par l'association.

Le critère de jugement, on vous l'a dit, c'est la PFS, avec une censure qui était planifiée si deux visites étaient manquantes. Même si, on le verra, il y a une analyse de sensibilité qui a levé cette option de censure et qui nous rassurera sur les résultats.

Il y avait deux analyses intermédiaires prévues, l'une pour futilité, l'autre après 280 événements sur la PFS. Et il y avait une analyse intermédiaire pour la survie, au moment de l'analyse terminale de la PFS. Tout a été contrôlé, les risques alpha, il n'y a pas de souci là-dessus. Il n'y a pas eu d'amendements non plus, qui n'ont modifié ni les critères de jugement, ni la population, ni rien d'important. Donc, on peut les féliciter pour cela.

Serge vous l'a dit, il y a eu une analyse intermédiaire. Sur la première, il n'y a pas eu de décision de futilité, donc on a continué. Je suis, là encore, un peu surprise de voir que la décision d'arrêt de l'étude en janvier 2023 n'a pas été suivie par le promoteur, pour mieux informer, disent-ils, du profil bénéfice-risque. Là encore, je trouve cela un peu surprenant. Cela dit, l'étude s'est terminée huit mois plus tard. Donc, peut-être peut-on considérer que ce n'est pas très important comme impact, mais ce n'est pas quantifié.

On vous l'a dit, il y a un effet significatif sur la PFS, qui reprend un peu l'hypothèse qui avait été postulée, d'ailleurs, en termes d'efficacité sur la réduction relative du risque. Ce qui m'a

frappée, c'est que, sur les 92 événements dans le bras de l'association, il y a 148 progressions et il y a 44 décès sans progression contre 24 dans le bras contrôle. Et l'on peut, encore une fois, s'étonner que, sur des critères composites, on ne dispose pas des incidences cumulées de chaque événement qui a contribué à cette conclusion. Comme je vous l'ai dit, 10 % des censures étaient possiblement informatives. Ce qui est faible, on le verra par rapport à d'autres dossiers. Et, sur la moitié de ces censures possiblement informatives, la moitié était liée à des visites manquées. Et quand on les supprime, le résultat n'est pas modifié, ce qui de ce point de vue là, est rassurant.

Sur la survie, la première analyse intermédiaire, lors de l'analyse finale, en août 2023, de la PFS n'a pas montré de différence. On retrouve les censures possiblement informatives qui sont en nombre limité. Et, on vous l'a dit, il y a une surmortalité possiblement précoce qui rejoint ce que l'on vient de voir sur le fait qu'il y ait une augmentation potentielle du nombre de décès sans progression dans le bras de l'association par rapport au bras osimertinib. Et le laboratoire a fourni deux choses supplémentaires pour l'étayer. D'abord, des estimations du surrisque de décès sur des tranches de trois mois, avec un HR à 1,44 sur les trois premiers mois et à 1,93 entre trois et six mois. Il ne devient inférieur à 1 qu'après six mois. Le test de proportionnalité des risques, formellement, n'est pas significatif. On nous donne deux statistiques de test, dont l'une est quand même à 7 %. Donc, des tests qui sont peu puissants. Je pense qu'il y a quand même un signal. Je ne sais pas pourquoi Serge parle d'une petite surmortalité précoce avec un HR à 1,44 ou à 1,93.

Les points positifs, c'est un essai randomisé, effectivement, sans amendement majeur sur le schéma de l'étude. Avec une population qui est analysée en intention de traiter vrai. Je trouve que cela est vraiment important. Il y a une hiérarchie sur les critères de jugement et sur la survie, qui est quand même un critère majeur pour ces malades, qui montre un bénéfice, d'ailleurs, en survie.

Les points négatifs, on l'a vu, c'est que c'est un essai en ouvert. Le fait que, je vous l'ai dit, il y a eu une décision de poursuite, malgré les faits démontrés après 321 événements. La pertinence d'un troisième bras, qui me semble éthiquement discutable. Et, surtout, l'effet retardé sur l'OS avec une surmortalité précoce, qui est possiblement en lien avec une toxicité augmentée, puisque les EI de grade III correspondaient à 75 % des malades dans l'association versus 43,7 % des malades du bras osimertinib. Ce qui revient à dire que l'on expose potentiellement ces malades à une mortalité par toxicité.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci beaucoup, Sylvie. C'est très clair. Il y a sept questions, donc soyez relativement courts, afin que tout le monde puisse poser ses questions. Jean-Christophe ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci de vos expertises. J'ai une double question, une à Serge et une à Sylvie. Serge, tu évoques le fardeau thromboembolique. La prophylaxie, c'est HBPM et je comprends AOD à demi-dose. L'iatrogénie de ces médicaments, a-t-elle été prise en compte dans cet essai ? J'imagine que non, parce que tu as dit que c'était un amendement qui était tardif. Quelle est ton analyse, s'il te plaît ?

M. Le Dr KOUZAN.- En réalité, c'était effectivement inattendu parce que le lazertinib seul et l'amivantamab seul n'avaient pas généré de signal. Donc, cela a été inattendu et la prise en compte a été tardive, puis adaptée, mais tardivement. Mais il y a un risque thromboembolique majeur. À quoi est-il dû ? Pourquoi cette association entraîne-t-elle un risque thromboembolique ? Je pense que, pour le moment, on ne sait pas. Et il est clair qu'il faut au moins quatre mois d'anticoagulation. Donc, effectivement, soit le BPM, soit des AOD. La tendance dans la cancérologie, actuellement, est de faire une faible dose à la suite des essais remarquables faits par Francis Couturaud, qui est un PU-PH de Brest, qui est un leader dans le domaine de l'anticoagulation. Au moins quatre mois. On ne sait pas combien de temps, parce que je pense, personnellement, qu'il n'y a aucune raison que la continuation de l'exposition à ces deux médicaments ne génère pas continuellement un risque thromboembolique.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- OK. Et, pour Sylvie, tu montres une interaction en fonction de l'âge, mais qui est différente en fonction de la segmentation à 65-75 ans, avec un effet qui pourrait être nul dans un sous-groupe. Peux-tu commenter ?

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En réalité, c'était prévu. C'est une analyse en sous-groupe, une recherche d'interaction. Il n'y avait pas que celle liée à l'âge. Il y en avait plusieurs qui étaient pré-spécifiées dans le protocole. Eux s'en sortent en faisant aussi une analyse par rapport à la borne de 75 ans qui, elle, ne semblait pas prévue. Et ils disent, quand on change la borne, on ne retrouve pas la même chose. Les plus de 75 ans sont très peu nombreux. Vous le voyez, ils sont 50 dans chaque bras, donc c'est un peu différent.

Une chose est sûre, j'ai demandé la comparaison des groupes d'âge en fonction des bras de traitement et l'on ne retrouve pas de différence majeure entre les caractéristiques des patients qui pourraient expliquer un biais de confusion.

Encore une fois, je me suis demandé si cela n'était pas lié à la toxicité plus grande chez les sujets âgés, qui a conduit à ces décès sans progression. J'ai oublié de dire que la RMST, la différence d'espérance de vie sans progression, sur ce critère de PFS, est de 0,98 mois sur la durée de l'étude. Cela fait donc à peu près un mois de différence de gain en espérance d'intervalle libre sans événement.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je me suis aussi posé la question de la toxicité dans la classe la plus âgée et de la répercussion sur la mortalité.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est l'hypothèse que j'ai faite. Mais je regrette aussi, on a quand même un CSR qui fait 13 280 pages. Heureusement, ce sont des PDF et l'on a de l'aide en ligne. Mais je n'ai pas trouvé les causes de décès, des décès précoces, par exemple, pour savoir si c'était lié aux thromboses ou pas. Je pense que ce sont des éléments qui manquent, quand même, pour bien interpréter ces résultats, notamment, ces 44 décès par rapport aux 24 décès sans progression dans ce bras liés au traitement. Cela pourrait être plus représenté chez les sujets de plus de 65 ans, je ne sais pas non plus.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci à vous deux.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne ?

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Merci aussi pour vos rapports. Si j'ai bien compris, la stratégie actuelle est de donner amivantamab plus chimio après progression sous TAGRISSO, en deuxième ligne, à la suite de l'essai MARIPOSA-2. Pour lequel, d'ailleurs, il y avait un bras amivantamab plus lazertinib qui n'avait pas montré de bénéfice par rapport à amivantamab seul en combinaison à la chimio. Donc, on se peut se demander, en effet, pourquoi ils n'ont pas fait ce bras-là aussi en première ligne. Peut-être as-tu une réponse.

Mais ma question était plutôt de savoir si, dans cet essai, les patients du bras standard avaient bien reçu le standard en deuxième ligne. Notamment, si ceux qui avaient progressé sous TAGRISSO avaient bien eu de l'amivantamab plus chimio en deuxième ligne. Et d'ailleurs, aussi, comment étaient traitées les progressions dans le bras amivantamab. Parce que cela peut, quand même, remettre, en effet, en question l'interprétation de la survie globale si les patients progresseurs sous TAGRISSO n'ont pas reçu le traitement consensuel après progression. Je n'ai pas trouvé, dans le CFR de 13 000 pages, la description des traitements qu'ils avaient reçus après progression, mais peut-être en as-tu connaissance. Merci.

M. Le Dr KOUZAN.- Malheureusement, je n'en sais pas plus que toi. On a juste la PFS2 qui est un petit peu allongée. Mais, sinon, on n'a aucun détail sur les traitements ultérieurs. Cela étant, en ce qui concerne les standards, je ne suis pas sûr que, durant la chronologie du déroulement de cet essai, le standard accepté pour la progression après osimertinib ait été déjà la double anticorps plus osimertinib. Mais l'on n'a aucun renseignement.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est quand même un peu un problème, parce que l'on est en train de discuter d'exposer, éventuellement des patients dès la première ligne à des toxicités importantes, alors que, possiblement, cela ne ferait pas de différence s'ils avaient le traitement standard et l'amivantamab plus chimio après progression.

M. Le Dr KOUZAN.- Oui, sachant qu'il y a un troisième joueur qui s'intercale, de prendre l'osimertinib, d'y accoler le doublet platine standard. Et, apparemment, le gain de survie est du même ordre de grandeur que l'option dont on discute aujourd'hui. Donc, vraiment, aujourd'hui, on ne sait pas quel bras choisir. Il y a même des centres qui ont systématisé l'option FLAURA-2, c'est-à-dire qui passent directement, en première ligne, à l'association osimertinib doublet platine.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick Niaudet ?

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Une question pour Serge. Si j'ai bien compris, tu as dit que l'anticoagulation systématique avait été introduite deux ans après le début de l'essai. Je voulais savoir si l'on avait pu constater, grâce à cette prophylaxie, une baisse de la surmortalité.

M. Le Dr KOUZAN.- La réponse est oui. On a constaté une diminution des événements thromboemboliques. Cela étant, ils ne disparaissent pas. Et je ne pense pas qu'il y ait eu d'analyse de la mortalité après ces deux ans, sachant que cela porterait sur des chiffres très petits. Mais il y a eu un essai ancillaire de prophylaxie, PALOMA-2 ou PALOMA-3, qui montre que cela diminue, bien que cela ne disparaisse pas complètement. Mais je pense

qu'aujourd'hui, on n'est pas capable de dire quelle est la durée nécessaire du traitement anticoagulant prophylactique, quand on est exposé à amivantamab plus lazertinib.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Mais les décès précoces, c'était essentiellement du thromboembolique.

M. Le Dr KOUZAN.- Non, non. De loin pas.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Non ? D'accord. Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je suis un peu dans la continuité de ce qu'a dit Etienne tout à l'heure. On voit que, dans la population européenne, l'effet est quand même moindre, voire quasiment pas significatif, puisque l'on est à 0,99, avec un surrisque. Je ne comprends pas pourquoi, Serge, tu souhaites l'accès précoce, alors qu'il n'est quand même pas choquant de donner le TAGRISSO en première ligne. On sait que cela a un bénéfice. L'intérêt de l'association avec un surrisque, je ne sais pas, mais si j'étais patient, j'attendrais de voir une évolution de la maladie pour passer en deuxième ligne avec cette association compte tenu des risques. Puisque l'on a quand même une petite alerte avant la mortalité avec la survie en progression, avec un événement qui pourrait arriver avec TAGRISSO et basculer sur la seconde ligne. Est-ce choquant, ce que je dis ?

M. Le Dr KOUZAN.- Non, ce n'est pas choquant. Sachant que l'on a FLAURA-2 qui n'est pas légalement disponible, puisqu'il n'y a pas eu de demande réglementaire. Il est vrai que l'on peut discuter de la disponibilité de FLAURA-2 pour l'accès précoce. Tu as raison. Cela étant, il y a peut-être une problématique réglementaire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On en discutera tout à l'heure. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour à tous. Bonjour, Serge. Si j'ai bien compris, on juge du bénéfice du RYBREVANT, dans le cadre d'une association avec le lazertinib, n'est-ce pas ?

M. Le Dr KOUZAN.- Oui, tout à fait.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Et si j'ai bien compris, dans ce que tu nous as dit, le lazertinib n'est pas actuellement disponible. C'est un médicament disponible en Asie, mais pas en France, si j'ai bien compris.

M. Le Dr KOUZAN.- Oui.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Et si c'est bien le cas, quel est l'intérêt de discuter d'un accès précoce si l'un des deux membres de l'association n'est pas disponible ?

M. Le Dr KOUZAN.- En l'occurrence, je vous laisse aux discussions de la Commission.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour moi, cela n'a pas de sens.

M. Le Dr KOUZAN.- L'accès précoce est demandé pour les deux médicaments, pour la combinaison des deux médicaments.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais si le Lazertinib n'est pas accessible, quel intérêt d'avoir un accès précoce s'il n'est pas disponible en réalité, en pratique, actuellement ?

M. Le Dr KOUZAN.- Il le sera si l'on vote pour.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui. Il ne l'est pas aujourd'hui, mais il pourra l'être, soit si l'accès précoce est accordé, soit si un avis favorable au remboursement est accordé dans le cadre de la demande de droit commun.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais il y a eu une demande pour le lazertinib ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, c'est la même. Vous évaluez l'association en accès précoce et l'association en droit commun, en même temps, aujourd'hui.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- C'est pour les deux, en réalité. La demande concerne les deux médicaments.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord. C'est plus clair.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Anne-Nicolas Pickaert ?

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- J'ai une question pour Serge Kouzan. En réalité, ce que disait Sylvie, c'est qu'il y a une absence de données sur les caractéristiques des patients décédés. On ne sait pas trop qui ils sont, pourquoi ils font partie de ceux qui sont décédés dans les six premiers mois. Et dans ce contexte, à quel type de patients penseriez-vous pour cette combinaison ? Compte tenu des données que vous avez, qui pourrait « passer ce cap » des six mois et pouvoir bénéficier d'une survie plus importante ?

M. Le Dr KOUZAN.- Je vais vous répondre par un double « je ne sais pas ». Pour répondre, déjà, sur les causes de décès. Comme souvent, il y a décès par progression de la maladie, décès par événement indésirable et ensuite, il y a un fourre-tout qui s'appelle « autre ». Et ce n'est pas la première fois, je me rappelle, quand on a discuté d'autres dossiers d'immunothérapie, de combinaisons d'immunothérapie, il y a un fourre-tout « autre » dans lequel l'industriel n'a pas réussi à extraire les causes. Et le problème que l'on rencontre assez fréquemment dans ces dossiers, c'est qu'il y a un genre de fragilisation générale du patient qui augmente ce fourre-tout de « autre ». Voilà pour répondre à la première partie de la question. Donc, je n'ai pas de réponse.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y en a que huit qui sont dans la case « autre ». Il y en a très peu.

M. Le Dr KOUZAN.- Oui. Dans la première partie, la surmortalité est liée à la iatrogénie, c'est clair.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et les décès sont tous marqués en événements indésirables dans les trente premiers jours. Et, dans les trois premiers mois, il n'y a que quatre décès au total qui sont liés à une maladie progressive. Mais on n'a pas le détail des événements indésirables qui ont conduit aux décès chez ces malades. Je ne les ai pas trouvés.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Donc, il est difficile, finalement, d'essayer d'anticiper un profil.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Un profil de patients.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Un profil de patients, en réalité. Ceux qui seraient susceptibles d'en bénéficier, ceux qui seraient les plus fragiles et pour lesquels ce ne serait vraiment pas indiqué au vu de cette surmortalité les six premiers mois, il n'y a pas moyen de savoir, en réalité. On est dans une logique de loterie.

M. Le Dr KOUZAN.- Absolument.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On peut, de façon indirecte, se demander si ce ne sont pas les sujets âgés.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Oui, on peut faire une hypothèse, mais les données ne le justifient pas.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur les 13 280 pages, on n'a pas la réponse.

M. Le Dr KOUZAN.- Pour le moment, comme je le disais tout à l'heure, on est vraiment à une croisée des chemins. On ne sait pas, aujourd'hui, quels sont les facteurs prédictifs de plus grande efficacité et de moins grande iatrogénie, pour cette option. Sachant qu'il y a, pour l'autre option concurrente, FLAURA-2, mais qui n'est pas concurrente officiellement, puisque l'on n'en discute pas de manière réglementaire, il semble que la présence de métastases cérébrales est un argument en faveur de FLAURA-2. La présence d'ADN circulant, qui témoigne d'une charge tumorale beaucoup plus importante, est en défaveur de la monothérapie, mais ne permet pas de discriminer entre les deux. Et que la vitesse de clearance de l'ADN tumoral, malheureusement, n'a pas été montrée discriminante entre telle ou telle option. Donc, aujourd'hui, on n'a pas d'argument pour pouvoir dire ce que l'on doit choisir entre ces trois options. C'est, de mon point de vue, un choix en fonction de la lourdeur des traitements, de la lourdeur des traitements prophylactiques nécessaires. Sachant que l'option FLAURA-2, encore une fois, qui n'est pas disponible sur le plan « réglementaire », ce n'est pas le même type de iatrogénie et ce n'est pas le même type de lourdeur thérapeutique.

Donc, aujourd'hui, je ne suis pas capable, et je pense que la communauté oncopneumologique n'est pas capable de répondre de manière claire à quelles sont les trois options privilégiées. On pourrait aussi discuter l'osimertinib en monothérapie pendant six mois, puis basculer systématiquement vers l'association, mais on n'en sait rien. Tout cela est purement hypothétique.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Serge. On va s'arrêter là pour les questions. Désolé, Albert, sinon on va prendre du retard, il faut que l'on passe au vote. Merci encore, Serge, de nous avoir éclairés précisément et avec les limites qu'il peut y avoir. Bonne journée.

M. Le Dr KOUZAN.- Je vous souhaite une bonne journée.

(Serge Kouzan quitte la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Albert, tu voulais faire un commentaire supplémentaire.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Dans le cas de l'accès précoce, de le proposer aux personnes « les plus âgées », au-delà de 65 ans et d'origine non asiatique, je ne suis pas certain, les chiffres semblent montrer que le bénéfice interroge. Il y a quand même l'osimertinib. Personnellement, je souhaiterais qu'il y ait quand même des réserves par rapport aux populations, pour lesquelles il semblerait y avoir des signaux plutôt négatifs.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Mais ils ne sont pas prouvés non plus. Rapidement, Catherine et Géric.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Rapidement, ne peut-il pas y avoir une phase 4, suivi de ce médicament, pour, justement, lever les doutes sur l'opportunité de le prescrire en première ligne, ou pas, en fonction des patients.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas prévu, en tout cas. On peut le demander.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. Oui, il faudrait peut-être le demander.

M. MAURA, pour la CNAM.- Un commentaire pour dire que je ne comprenais pas, par rapport à l'ensemble des données qui ont été présentées, la proposition de Monsieur Kouzan de présenter un SMR important. Et je ne parle même pas d'ASMR. On a un traitement qui engage les patients vers la survie. C'est-à-dire qu'il faut attendre 12 mois pour avoir potentiellement un bénéfice, quand ils ont dû traverser tous les effets désirables et la prophylaxie. Et je pointe aussi la très bonne remarque, et je remercie le Monsieur Lengliné, qui, selon ce qui a été dit, ne permet pas de positionner ce traitement, même en cas de rechute. Donc, j'avoue de ne pas comprendre la proposition qui est faite.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien, on va passer au vote. On va, d'abord, voter le droit commun. Au cours de notre discussion de bureau, nous avons proposé la possibilité de suivre un SMR important et une ASMR IV, plutôt qu'une ASMR III. Puisque, quand même, dans le dossier, il y a la preuve réelle, comme l'a dit Sylvie, d'une efficacité supérieure, à la fois en PFS et en OS. Même s'il y a tous les éléments que vous avez entendus. Mais, bien entendu, j'entends également ce que disent certains et, en particulier, ce que vient de dire Géric. Donc, je propose de voter ISP, SMR et ASMR.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste un petit point de détail, Michel. Comme indiqué à l'écran, LAZCLUZE a une indication plus large d'AMM, notamment, en monothérapie. Donc, il serait logique de voter un SMRI miroir dans cette indication-là. C'est la deuxième indication qui est notée sur la diapositive.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- OK. Un SMR miroir. On n'avait pas parlé de celui-là. D'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, 22 voix contre. Pour le SMR 19 voix pour modéré, 3 voix pour important. Pour l'ASMR, 12 voix pour le niveau 4, 10 voix pour le niveau 5. Et concernant le SMR en miroir, 22 voix pour insuffisant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc, c'est modéré IV, pas d'ISP et insuffisant en miroir.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Tout à fait.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On passe à l'accès précoce. En ce qui concerne la discussion que nous avons eue, on peut discuter, en particulier, de la deuxième question, le traitement approprié. Mais il se trouve, comme le disait Serge, et ce dont nous avons discuté pendant le bureau, c'est que FLAURA-2 n'a pas été évaluée. Et donc, pour le moment, on n'a pas eu d'assentiment officiel par rapport à cela. Donc, il peut être difficile de considérer que c'est un traitement approprié. Par contre, en ce qui concerne la question sur l'aspect innovant, je vous laisse avec tout ce que nous avons dit, discuter. Le BR est positif et nous a été proposé par l'AMSM comme BR positif. Par contre, vous jugerez si vous le considérez innovant ou pas. Donc, on vote les quatre questions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant le premier critère, maladie rare grave invalidante, 22 voix pour. Concernant le deuxième critère, traitement approprié, 13 voix contre, 9 voix pour. Concernant le troisième critère, le traitement ne peut être différé, 22 voix contre. Concernant le quatrième critère, médicament présumé innovant, 20 voix contre, 2 voix pour.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc, c'est un refus d'accès précoce. Merci.