

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

amivantamab - lazertinib

**RYBREVANT 350 mg –
LAZCLUZE 80 mg et 240
mg,**

solution à diluer pour perfusion – comprimés pelliculés

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 16 juillet 2025

- Cancer bronchique non à petites cellules
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement 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. »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Dans la prise en charge en première ligne 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, l'association de RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) constitue une nouvelle option de traitement.

Par ailleurs :

- compte tenu des résultats de l'étude MARIPOSA de phase III ayant démontré un bénéfice en termes de survie sans progression et de survie globale, contrebalancé par un surcroît de mortalité à court terme (9-12 premiers mois de traitement, avant le croisement des courbes de Kaplan-Maier de la survie globale) et un surcroît de toxicité, la place de cette association par rapport à celle de TAGRISSO (osimertinib) ne peut être clairement définie ;
- de plus, les données disponibles ne permettent pas de définir la place de cette association par rapport à l'association de TAGRISSO (osimertinib) à une chimiothérapie à base de pémétrexed + sels de platines disposant d'une AMM mais non prise en charge à ce jour (non encore évaluée par la Commission),

	au même niveau de la stratégie thérapeutique, en l'absence de donnée comparative entre ces deux associations, compte tenu d'un développement concomitant. Enfin, il convient de noter que l'efficacité et la tolérance de l'association de RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) n'ont pas été évaluées chez les patients ayant des métastases cérébrales symptomatiques.
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique par rapport à TAGRISSO (osimertinib). Compte tenu : – de la démonstration d'une supériorité de l'association de RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) par rapport à l'osimertinib seul dans une étude randomisée (MARIPOSA) menée chez des patients atteints de CBNPC localement avancé 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, en termes de : • 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 versus 16,6 mois, • 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 globale à 42 mois respectivement de 56 % et de 44 % ; et malgré : – la réalisation en ouvert de l'étude MARIPOSA pour le groupe amivantamab + lazertinib ; – une différence en survie sans progression 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 de traitement, avant le croisement des courbes de Kaplan-Maier de la survie globale) 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 en vue d'une sélection au-préalable des patients ; – 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 % des patients, • et d'événements thromboemboliques veineux chez 37,3 % des patients ; – une possible hétérogénéité d'effet selon l'âge avec un éventuel effet du traitement plus important dans le sous-groupe des patients âgés de moins de 65 ans dans l'étude MARIPOSA ;

- 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 ;
- l'impossibilité de quantifier l'apport de cette association par rapport à l'association osimertinib + pémétrexed + sel de platine (cisplatine ou carboplatine) en raison d'un développement concomitant ;
- 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 consentement (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 ;

la Commission considère que RYBREVANT (amivantamab) 350 mg, solution à diluer pour perfusion, et LAZCLUZE (lazertinib) 80 mg et 240 mg, comprimés pelliculés, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) par rapport à TAGRISSO (osimertinib).

Population cible	La population cible est estimée entre 2 512 et 2 871 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

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
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Synthèse des données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	25

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 – Juillet 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription de LAZCLUZE (lazertinib) 80 mg et 240 mg, comprimés pelliculés Extension d'indication de RYBREVANT (amivantamab) 350 mg, solution à diluer pour perfusion
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) lazertinib (L01EB09) LAZCLUZE 80 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 56 comprimé(s) (CIP : 34009 303 065 0 5) LAZCLUZE 240 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimé(s) (CIP : 34009 303 065 2 9)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) pour : – LAZCLUZE 80 mg et 240 mg, comprimés pelliculés (inscription) Collectivités (article L.5123-2 du CSP) pour : – RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion (extension d'indication) – LAZCLUZE 80 mg et 240 mg, comprimés pelliculés (inscription)
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. LAZCLUZE (lazertinib) 80 mg et 240 mg, 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 rashs. 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 240 mg, 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.
Autres indications de l'AMM	RYBREVANT (amivantamab) est également indiqué : – « en association au carboplatine et au pémétrexed, 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 pémétrexed, 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 V (Avis du 05/04/2023²) ; – « en association au carboplatine et au pémétrexed, 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 de troisième génération » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau IV (Avis du 26/03/2025³) ; – « en association au carboplatine et au pémétrexed, 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

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

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

	insertion dans l'exon 20 » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau IV (Avis du 26/03/2025⁴).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 28 mai 2025. • Date d'adoption : 11 juin 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 16 juillet 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.

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

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/lunb.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)

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)

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 3e génération.
- L'association osimertinib + pémétrexed + un sel de platine (cisplatine ou carboplatine), suivie d'un traitement de maintenance par osimertinib + pémétrexed, 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 présentant des métastases cérébrales (à noter que seuls les patients avec des métastases cérébrales asymptomatiques ont été inclus dans l'étude).
- L'association amivantamab + lazertinib,

A noter que l'osimertinib en monothérapie est l'option de première intention 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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

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

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,	Carcinome bronchique à petites cellules	NA	NA	NA

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

Medac, Teva, Viatris				
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) Bristol-Myers Squibb 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 (pémétréxed) 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 (géfítinib).
IRESSA (géfítinib) 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)	GIOTRIF est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes	04/09/2019	Important	ASMR V dans la prise en charge de 1ère ligne du CBNPC localement

Boehringer Ingelheim	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	(Renouvellement d'inscription)		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

Sans objet.

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 non couvert 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 les résultats d'une étude de phase III (MARIPOSA), multicentrique, randomisée, réalisée chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec une mutation commune du gène de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, 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.

Les résultats des études SKIPPirr 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 avancé 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.

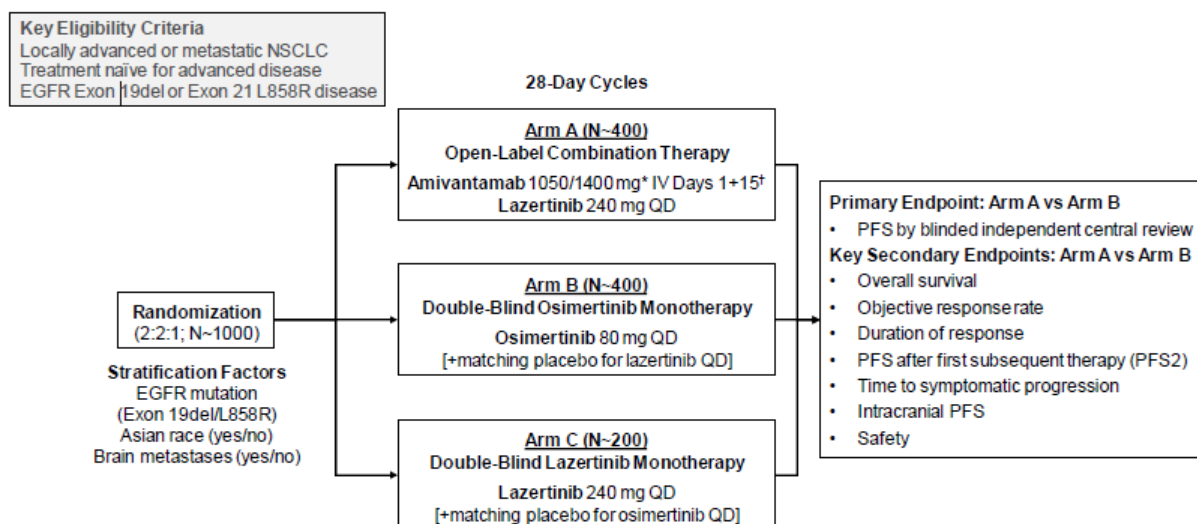
Traitements reçus

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 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).

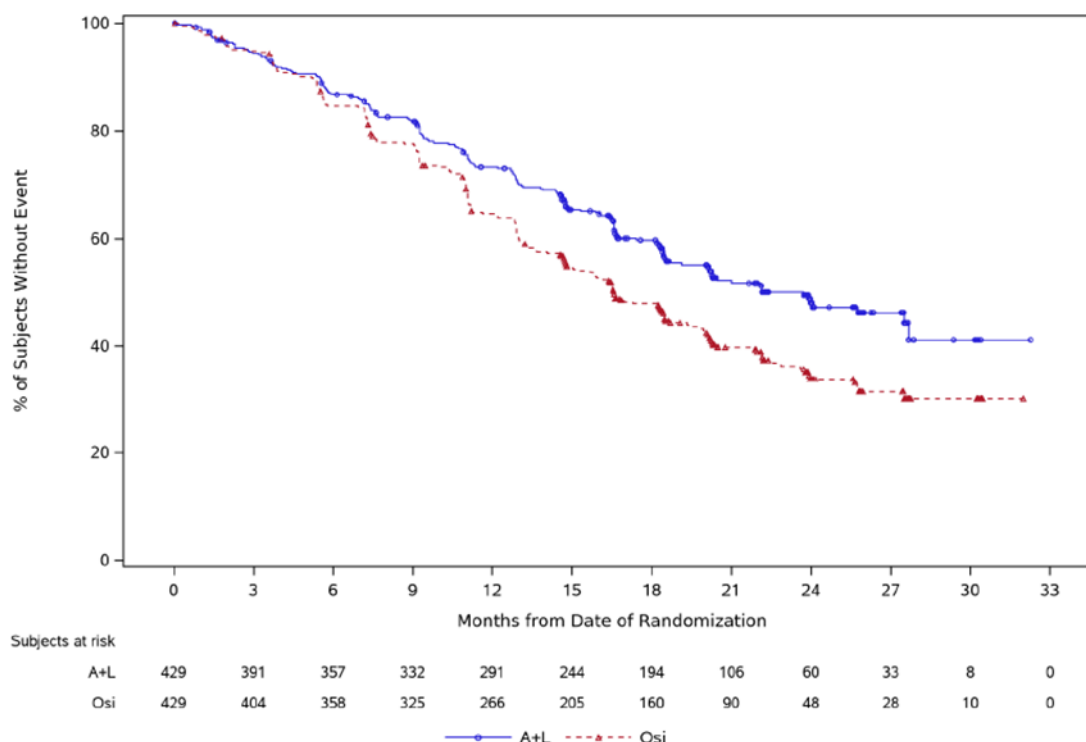


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CRI – étude MARIPOSA

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.

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).

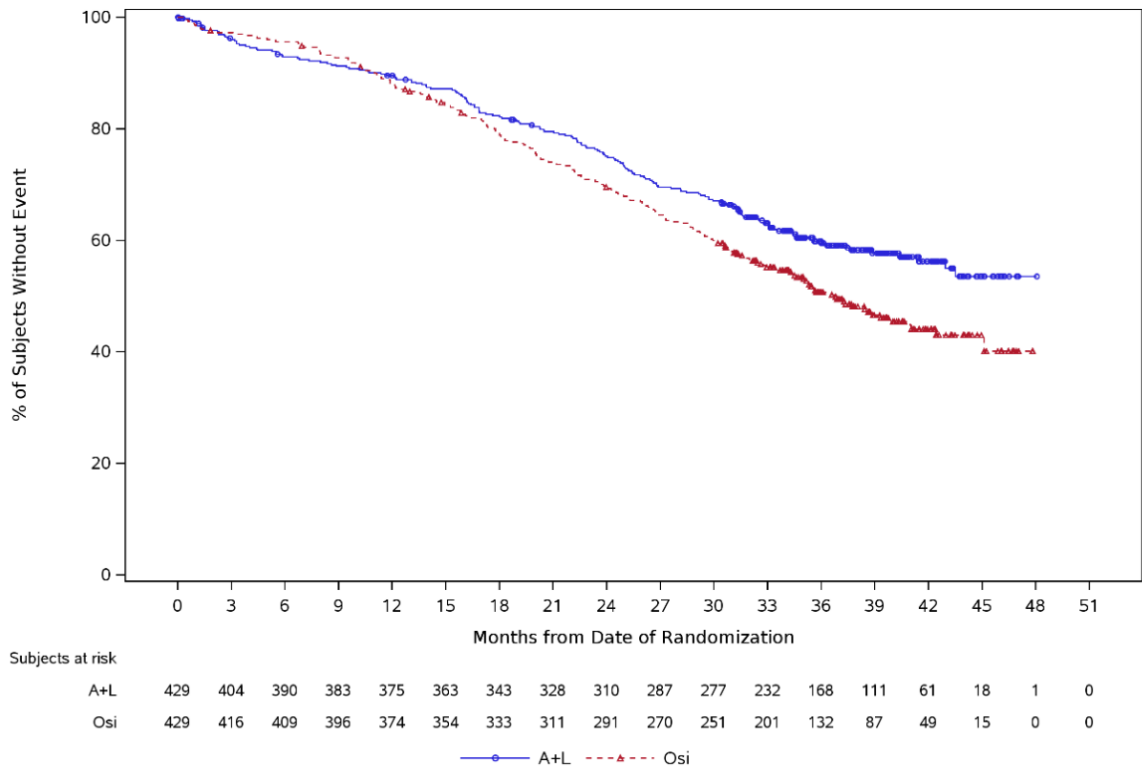


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale– étude MARIPOSA

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

Taux de survie glo- bale, % (IC95%)	Groupe amivantamab + lazertinib (N = 429)	Groupe osimertinib (N = 429)
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])

Le taux de survie globale montre une évolution positive en faveur du groupe amivantamab + lazertinib à partir du 12^{ème} mois (tableau 2), avec une surmortalité observée lors des 9-12 premiers mois de traitement, avant le croisement des courbes de Kaplan-Maier (figure 2).

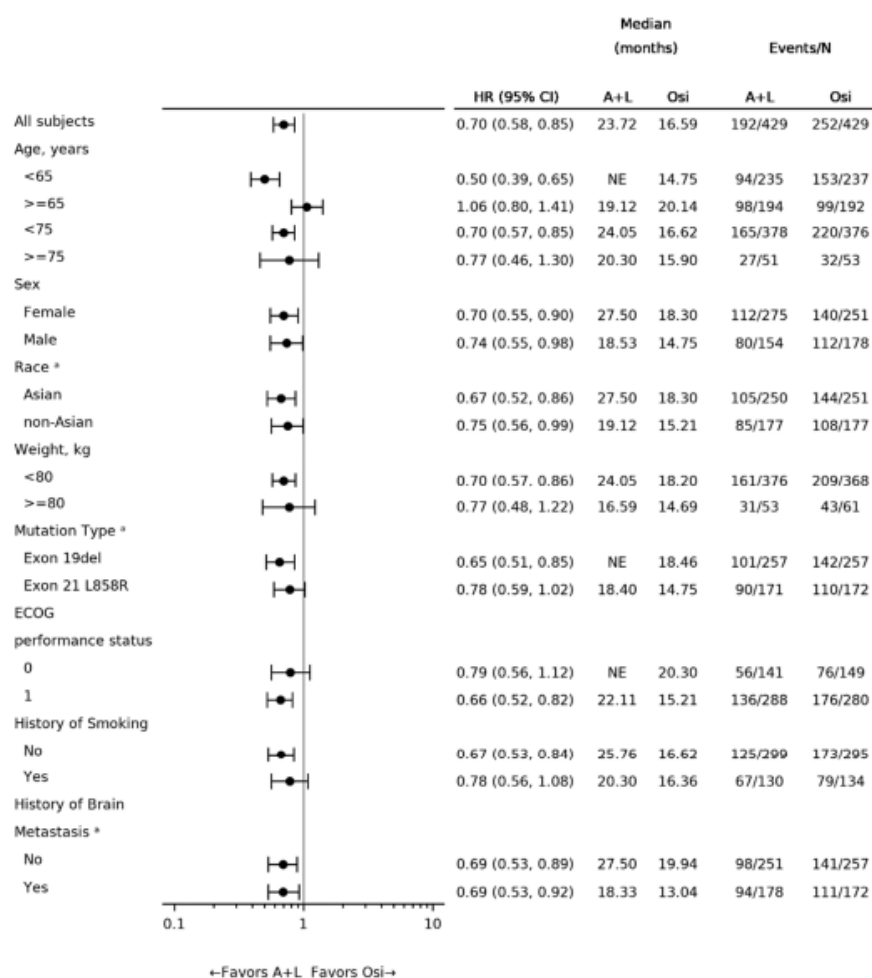


Figure 3 : Analyse en sous-groupes de la SSP dans l'étude MARIPOSA

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

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude 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.

3.3 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'amivantamab 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 %), le périonyxis (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 %), le périonyxis (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 réactions dermatologiques (dont des rashes) : 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 :

Il s'agit d'une 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 d'amivantamab chez des patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutation du gène de l'EGFR par

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.

délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, après progression sous osimertinib et une chimiothérapie à base de sels de platine.

Dans l'analyse *per-protocol*, parmi les 40 patients ayant reçu une prophylaxie par dexaméthasone 8 mg deux fois par jour, 22,5 % ont présenté une réaction liée à la perfusion (et 62,9 % dans l'étude MARIPOSA).

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.

Le critère de jugement principal était l'incidence des événements indésirables (EI) dermatologiques d'intérêt de grades ≥ 2 au cours des 12 premières semaines après l'instauration du traitement par amivantamab IV + lazertinib. Au moment de l'analyse intermédiaire, une réduction statistiquement significative de l'incidence des EI dermatologiques d'intérêt de grade ≥ 2 au cours des 12 premières semaines a été démontrée avec une prise en charge dermatologique renforcée (38,6%) par rapport à une prise en charge dermatologique standard (76,5%) : OR = 0,19 (IC95% = [0,09 ; 0,40], $p < 0,0001$).

Les résultats finaux de l'étude sont attendus courant 2025.

– 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 la première mise à disposition commerciale 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 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 6.1, 30/01/2025) 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.

* Uniquement dans le cadre de l'association amivantamab + lazertinib

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

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>

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

* Uniquement dans le cadre de l'association amivantamab + lazertinib

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 avancé 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 versus 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 globale 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, avant le croisement des courbes de Kaplan-Maier de la survie globale) ;
- 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 ;
- 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 ;
- l'impossibilité de quantifier l'apport de cette association par rapport à l'association osimertinib + pémétrexed + sel de platine (cisplatine ou carboplatine) en raison d'un développement concomitant ;
- les limites à la transposabilité des résultats à la pratique courante actuelle en France¹⁵ : parmi les patients inclus dans le groupe osimertinib, aucun n'a reçu l'association RYBREVANT (amivantamab) + carboplatine + pémétrexed en deuxième ligne, en raison d'un développement concomitant entre l'association RYBREVANT (amivantamab) + LAZCLUZE (lazertinib) en première ligne et l'association RYBREVANT (amivantamab) + une chimiothérapie à base de carboplatine et pémétrexed en deuxième ligne ;
- 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 consentement (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 ;
- 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 %,
 - et d'événements thromboemboliques veineux chez 37,3 % 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 des 9-12 premiers mois de traitement (avant le croisement des courbes de Kaplan-Maier de la survie globale) et un profil de tolérance marqué

¹⁵ Pour rappel, la CT a octroyé un SMR important et une ASMR IV, et le Collège de la HAS a octroyé une autorisation d'accès précoce à RYBREVANT (amivantamab) en association au carboplatine et au pémétrexed, chez les patients dont la maladie a progressé après un traitement par un ITK de l'EGFR de 3^e génération, TAGRISSO (osimertinib) étant l'unique ITK de l'EGFR de 3^e génération disponible actuellement en France.

par un excès d'événements indésirables, dont les événements thromboemboliques veineux et des rashes cutanés. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Dans la prise en charge en première ligne 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, l'association de RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) constitue une nouvelle option de traitement.

Par ailleurs :

- compte tenu des résultats de l'étude MARIPOSA de phase III ayant démontré un bénéfice en termes de survie sans progression et de survie globale, contrebalancé par un surcroît de mortalité à court terme (9-12 premiers mois de traitement, avant le croisement des courbes de Kaplan-Maier de la survie globale) et un surcroît de toxicité, la place de cette association par rapport à celle de TAGRISSO (osimertinib) ne peut être clairement définie ;
- de plus, les données disponibles ne permettent pas de définir la place de cette association par rapport à l'association de TAGRISSO (osimertinib) à une chimiothérapie à base de pémétrexed + sels de platines disposant d'une AMM mais non prise en charge à ce jour (non encore évaluée par la Commission), au même niveau de la stratégie thérapeutique, en l'absence de donnée comparative entre ces deux associations, compte tenu d'un développement concomitant.

Enfin, il convient de noter que l'efficacité et la tolérance de l'association de RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) n'ont pas été évaluées chez les patients ayant des métastases cérébrales symptomatiques.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste, compte tenu de l'efficacité de l'association mais du surcroît de mortalité au cours des 9-12 premiers mois de traitement et du profil de tolérance marqué par un excès d'événements indésirables, dont les événements thromboemboliques veineux et des rashes cutanés.

- ➔ Il existe une alternative médicamenteuse recommandée et prise en charge, à savoir TAGRISSO (osimertinib) en monothérapie.
- ➔ Il s'agit d'une nouvelle option de traitement en première ligne, au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité, contrebalancé par un surcroît de mortalité au cours des 9-12 premiers mois de traitement et un profil de tolérance dégradé ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'impact sur l'organisation des soins ;

RYBREVANT (amivantamab) en association à LAZCLUZE (lazertinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RYBREVANT (amivantamab) 350 mg, solution à diluer pour perfusion, et LAZCLUZE (lazertinib) 80 mg et 240 mg, comprimés pelliculés, est modéré dans le cadre de la prise en charge en première ligne 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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription :

- sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de LAZCLUZE (lazertinib) 80 mg et 240 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication de l'AMM ;
- et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « 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 ».

- ➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de LAZCLUZE (lazertinib) 80 mg et 240 mg, comprimés pelliculés : 100 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de l'association de RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) par rapport à l'osimertinib seul dans une étude randomisée (MARIPOSA) menée chez des patients atteints de CBNPC localement avancé 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, en termes de :

- 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 versus 16,6 mois ;
- 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 globale à 42 mois respectivement de 56 % et de 44 % ;

et malgré :

- la réalisation en ouvert de l'étude MARIPOSA pour le groupe amivantamab + lazertinib ;
- une différence en survie sans progression 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 de traitement, avant le croisement des courbes de Kaplan-Maier de la survie globale) 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 en vue d'une sélection au-préalable des patients ;
- 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 %,
 - et d'événements thromboemboliques veineux chez 37,3 % des patients ;
- une possible hétérogénéité d'effet selon l'âge avec un éventuel effet du traitement plus important dans le sous-groupe des patients âgés de moins de 65 ans dans l'étude MARIPOSA ;
- 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 ;
- de l'impossibilité de quantifier l'apport de cette association par rapport à l'association osimertinib + pémétréxed + sel de platine (cisplatine ou carboplatine) en raison d'un développement concomitant ;
- 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 consentement (15 et 8 patients respectivement) ainsi qu'à des patients ayant manqué 2 évaluations consécutives ou plus (11 et 8 patients respectivement) ;
- de l'absence de conclusion formelle concernant les résultats de qualité de vie ;

la Commission considère que l'association de RYBREVANT (amivantamab) 350 mg, solution à diluer pour perfusion, à LAZCLUZE (lazertinib) 80 mg et 240 mg, comprimés pelliculés, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à TAGRISSO (osimertinib).

5.5 Population cible

La population cible de l'association RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) est représentée par les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé nouvellement diagnostiqué avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21.

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2023 à 52 777⁹. De 70 % à 80 % des diagnostics du cancer du poumon sont réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques¹⁶, soit 36 944 à 42 222 patients.

Les CBNPC représentent 85 % des types histologiques, soit 31 402 à 35 888 patients. Les mutations de l'EGFR sont mises en évidence chez environ 10 % des patients atteints d'un cancer de CBNPC¹⁷, soit 3 140 à 3 589 patients. 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 % des mutations de l'EGFR, soit 2 512 à 2 871 patients.

La population cible est estimée entre 2 512 et 2 871 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁶ 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 23/01/2025)

¹⁷ Institut National du Cancer (INCa). Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /État des lieux et enjeux. e-cancer.fr (Consulté le 23/01/2025)