



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 juillet 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Commission de Transparence

Audition - Inscription - RYBREVANT / LAZCLUZE (en association
- CBNPC) (amivantamab) - CT-21293
Audition - Inscription - RYBREVANT 1600 et 2240 mg
(amivantamab) - CT-21304

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.

Audition - Inscription - RYBREVANT / LAZCLUZE (en association - CBNPC) (amivantamab) - CT-21293

Audition - Inscription - RYBREVANT 1600 et 2240 mg (amivantamab) - CT-21304

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à l'audition pour faire entrer les gens de JANSSEN-CILAG.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Dr Pascale Tomasini, Mathias Bergeron, Véronique Schmitt, Ingrid Rodriguez rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs-dames de JANSSEN-CILAG. Désolé pour ce petit retard. On se retrouve pour l'audition concernant RYBREVANT qui va nous être présentée par notre chef de programme. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation ensuite, nous aurons 10 minutes précises de discussion.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. L'audition se fait dans deux cadres. Tout d'abord, une demande d'extension d'indication pour RYBREVANT en solution pour perfusion et pour l'inscription de LAZCLUZE, ce sont des comprimés à 80 et 240 milligrammes, et pour l'inscription également de RYBREVANT à 1600 et 2 240 milligrammes par voie sous-cutanée.

Je ne vous rappelle pas que c'est une double demande d'inscription-extension d'indication par amivantamab et lazertinib. Ces produits sont indiqués en association en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avec une mutation de l'EGFR, soit par délétions dans l'exon 19, soit par substitution L-878R dans l'exon 21.

Le laboratoire avait transmis, à l'appui de sa demande d'inscription-extension, l'étude MARIPOSA. C'est une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en trois groupes parallèles, réalisée chez des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancés ou métastatiques qui n'avaient pas reçu de traitement. En critère de non-inclusion il faut noter qu'il n'y avait pas de métastases cérébrales symptomatiques. Il y avait trois groupes de traitement, soit amivantamab-lazertinib en ouvert, soit osimertinib, et un groupe lazertinib qui n'est pas présenté parce qu'il n'y avait pas d'objet de demande pour le lazertinib seul.

Sur le critère principal et sur un critère secondaire avec une gestion du risque alpha, il y avait une démonstration de la survie sans progression avec un *hazard ratio* à 0,70, et sur la survie globale, un *hazard ratio* à 0,75. La commission avait noté une surmortalité en début de traitement avec un croisement des courbes de Kaplan-Meier ensuite.

Commission de Transparence

Audition - Inscription - RYBREVANT / LAZCLUZE (en association - CBNPC) (amivantamab) - CT-21293

Audition - Inscription - RYBREVANT 1600 et 2240 mg (amivantamab) - CT-21304

En qualité de vie, on a des résultats qui étaient exploratoires. On note en termes de tolérance surtout des rashes : près de 90 % des patients dans le groupe traité par l'association versus à peu près la moitié des patients sous osimertinib. Également, à noter des événements thrombo-emboliques veineux dans cette étude chez 37 % des patients traités par lazertinib versus environ moins de 10 % des patients sous osimertinib.

Pour rappel, un refus d'accès précoce avait été octroyé par le collège. Sur la demande de droit commun, le SMR octroyé était un SMR modéré. À noter que c'était étant donné l'efficacité, mais surtout le surcroît de mortalité lors de la première année de traitement et d'un profil de tolérance marqué par des événements indésirables, notamment les événements thrombo-emboliques et les rashes. Il n'y avait pas d'ISP accordé et une ASMR IV versus DRAGRISSO.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, c'est à vous.

M^{me} RODRIGUEZ.- Monsieur le Président, Monsieur le Vice-Président, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission de la Transparence, bonjour. Merci pour le rappel du contexte. Nous sommes aujourd'hui en audition au sujet de l'association RYBREVANT-LAZCLUSE. Je suis Directrice accès au marché chez JANSSEN et je suis accompagnée pour cette audition du Professeur Pascale Tomasini, professeur en oncologie thoracique aux assistances publiques-hôpitaux de Marseille, Madame Véronique Schmitt, Directrice accès au marché, affaires gouvernementales et nouveaux produits chez JANSSEN et Monsieur Mathias Bergeron, Directeur médical oncologie chez JANSSEN.

L'association RYBREVANT en intraveineuse et sous-cutanée avec LAZCLUSE est indiquée, comme vous l'avez rappelé, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancées avec mutation de l'EGFR. C'est un cancer du poumon de la personne non-fumeuse et majoritairement des femmes. Lors de l'adoption du projet d'avis d'avis par la Commission le 11 juin 2025, un SMR modéré et une ASMR de niveau IV ont été octroyés à l'association. Nous souhaitons aujourd'hui revenir sur cette évaluation et solliciter un SMR important pour cette association et un maintien de l'ASMR IV afin de permettre un accès en première ligne. Pour rappel, RYBREVANT est actuellement disponible depuis septembre 2021 via trois autorisations d'accès précoces et avec 824 patients traités.

En réponse aux questions soulevées lors de l'adoption du projet d'avis, les éléments aujourd'hui à l'appui de notre demande sont les suivants : la supériorité statistiquement significative et cliniquement pertinente versus osimertinib, qui est le standard de traitement actuel en termes de survie sans progression et de survie globale ; une analyse des décès les six premiers mois qui précise que les événements sont liés à la progression de la maladie et non au traitement de l'étude, d'après le rapport du CHMP ; enfin, un profil de tolérance contrôlé avec des mesures prophylactiques efficaces, dont la prophylaxie par anticoagulant pour les événements thrombo-emboliques veineux, mesures qui sont également incluses dans le RCP, le résumé des caractéristiques du produit.

Je passe maintenant la parole à Monsieur Mathias Bergeron, qui va revenir sur ces différents éléments.

M. BERGERON.- Bonjour, Mesdames et Messieurs. Pour rappel, l'essai MARIPOSA a démontré la supériorité de l'association amivantamab-lazertinib par rapport à osimertinib, qui est aujourd'hui considéré comme le standard de traitement, ayant obtenu un SMR important et une ASMR III avec une amélioration de la survie sans progression médiane de 3,6 mois et un *hazard ratio* de 0,8 dans l'amélioration de la survie globale par rapport au TKI de première génération.

En ce qui concerne l'association amivantamab-lazertinib, la survie sans progression qui était le critère principal a été améliorée avec un *hazard ratio* à 0,7, et une augmentation de la médiane de survie sans progression de 7,1 mois. Cette survie sans progression a été confirmée par une amélioration de la survie globale qui est un critère secondaire, mais hiérarchisé avec un *hazard ratio* à 0,75. Il est à noter que la médiane de survie dans le bras amivantamab-lazertinib n'est toujours pas atteinte alors qu'elle l'est déjà avec 36,7 mois pour osimertinib.

Lorsqu'on regarde la courbe de Kaplan-Meier, on voit en effet que ces deux courbes de survie globale se croisent à 12 mois et vous l'avez noté durant la première évaluation du dossier. Il est important de rentrer dans le détail de ce qui se passe durant ces douze premiers mois et c'est la raison pour laquelle l'analyse *piecewise* permet d'évaluer numériquement ce qui se passe par tranche de trois mois. On se rend compte que c'est à partir du sixième mois que la survie est en faveur du bras amivantamab-lazertinib et pas à partir du douzième mois.

Concrètement, là aussi, on peut voir plus précisément ce qui se passe durant ces six premiers mois. Sachez que le CHMP de l'EMA a eu aussi accès à toutes les données d'événements causant un décès durant ces six premiers mois. Il a conclu que ces décès étaient liés à la progression de la maladie, mais c'était compliqué d'aller voir dans toutes les données du CSR. On a fait l'analyse pour vous pour avoir le maximum d'informations de ce qui se passe entre cette phase de six premiers mois et les six mois suivants.

Vous avez ici détaillé tous les événements liés à un décès dans l'étude dans les deux bras, tout d'abord lors des six premiers mois, que ce soit au niveau de la progression avec une égalité numérique, que ce soit au niveau des événements apparus sous traitement, avec une différence en défaveur d'amivantamab-lazertinib de six patients, et des événements apparus 30 jours après l'arrêt du traitement avec une différence en défaveur d'amivantamab-lazertinib de trois patients, de trois événements.

Lorsqu'on regarde ce qui se passe après ces six premiers mois sur le reste de l'étude, on voit clairement un avantage en faveur du bras amivantamab-lazertinib dans le nombre de progressions causant un décès et une égalité numérique pour les événements apparus sous traitement, les événements apparus 30 jours après l'arrêt du traitement et les autres types d'événements. Sachez qu'à ce niveau aussi, de manière très importante, parce que vous l'avez

soulevé, il n'y a aucun décès lié à un événement thrombo-embolique veineux lié à quelques traitements de l'étude, que ce soit osimertinib ou amivantamab-lazertinib.

Comme je vous le disais, le CHMP a revu toutes ces informations. Au décours de la revue de la dernière analyse de la survie globale a déterminé que le nombre d'événements de décès durant les six premiers mois pouvait être considéré comme étant relié à la progression de la maladie et non pas à un traitement quelconque, et ne pouvait pas être considéré comme un problème particulier.

Vous avez soulevé aussi un point très important sur la gestion des événements thrombo-emboliques veineux et la mise en place d'une prophylaxie anticoagulante. Pour rappel, il y a une recommandation de mise en place de cette prophylaxie à la fin des inclusions de l'essai MARIPOSA. Il ne restait plus que douze patients à inclure, ce n'est pas forcément le meilleur essai pour évaluer de manière prospective l'efficacité de cette prophylaxie. C'est la raison pour laquelle les essais PALOMA-3, qui sont versés au dossier d'AMM de amivantamab-lazertinib, et l'essai PALOMA-2, qui est un essai de phase II, qui impliquent une prophylaxie obligatoire chez les patients, permettent d'avoir une meilleure visibilité de ce qui se passe.

Là aussi, l'EMA, dans la dernière version de son EPAR, a considéré que PALOMA-3 et MARIPOSA confirmaient que l'anticoagulation réduisait considérablement le risque d'événements thrombo-emboliques veineux. Sachez aussi que les RCP, d'ores et déjà, intègrent cette recommandation de prophylaxie chez tous les patients qui pourraient être instaurés par cette association thérapeutique.

Concrètement, précisément, que se passe-t-il dans ces études PALOMA-3 et PALOMA-2 par rapport à MARIPOSA ? On voit que lorsqu'une prophylaxie anticoagulante est mise en place, nous avons une réduction de l'incidence des événements : on passe de 30 % à 11 %. On a une réduction de la sévérité des événements : on passe dans les événements de grade 3 de l'ordre de 10 % à 1 % dans les essais PALOMA-3, 0 % dans les essais PALOMA-2. On a une absence d'arrêt de traitement lié à un événement et on n'a toujours aucun décès lié à un événement thrombo-embolique. Visuellement, numériquement, on est au même niveau de risque que le bras osimertinib dans l'essai MARIPOSA.

Tous ces éléments, tous ces événements, que ce soit l'efficacité, mais aussi la tolérance, vont continuer à être suivis et évalués après la mise à disposition d'amivantamab-lazertinib, au décours d'essais cliniques, de la pharmacovigilance, mais aussi de registres que nous voulons mettre en place chez les patients Français avec un groupe opérateur français.

Je laisse la place maintenant à Madame la Professeure Pascale Tomasini qui va vous donner son point de vue clinique, son point de vue de clinicienne et son expérience d'utilisation d'amivantamab.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Il reste cinq minutes.

M^{me} TOMASINI.- Bonjour à tous. Je suis pneumo-cancérologue à Marseille. Je vais vous partager mon expérience clinique puisqu'on a une grande expérience de l'utilisation d'amivantamab à Marseille depuis les essais de phase très précoce jusqu'aux essais de phase III, dont MARIPOSA ensuite les accès précoces. On a traité près de 100 malades par amivantamab et amivantamab-lazertinib. Certains malades sont traités depuis maintenant près de cinq ans.

En ce qui concerne d'abord le bénéfice de survie, il est palpable cliniquement puisqu'on a des malades qui sont en réponse complète sous amivantamab-lazertinib, c'est-à-dire sans cancer du poumon encore visible et ceux du type inaudible 2.50.14 audio AM pour certains. Pour les cliniciens, c'est particulièrement important de pouvoir avoir accès à cette combinaison dès la première ligne en option, en plus de l'option osimertinib qui est déjà disponible. Car qui dit combinaison dite intensification, et cette intensification, bien qu'on veuille la réserver probablement à certains malades, ceux qui devraient pouvoir bénéficier d'une intensification, ce sont les malades qui ont des maladies les plus agressives. C'est-à-dire que ce sont ceux qui ont des maladies avec de nombreux sites métastatiques, avec des métastases cérébrales ou hépatiques, qui ont certaines autres co-mutations, dont TP53 ou qui ont un ADN tumoral circulant positif en début de maladie. Ces malades qui ont des maladies plus agressives correspondent tout de même à plus de 80 % de nos patients dès la première ligne.

Ensuite, on sait en cancérologie et particulièrement en cancérologie thoracique, qui reste une maladie grave, qu'il faut donner la chance aux malades de pouvoir bénéficier du traitement le plus efficace en termes de survie dès la première ligne puisqu'on sait qu'un tiers des malades, 30 à 33 % qui commencent un traitement d'un cancer du poumon ne pourront pas accéder à un traitement de deuxième ligne. Cela veut dire que si on ne leur propose pas dès la première ligne de traitement le plus efficace en termes de survie derrière, potentiellement ils ne pourront pas y avoir accès et donc n'auront jamais eu la possibilité d'avoir ce traitement le plus efficace dans le traitement de leur maladie.

En ce qui concerne les décès qui sont survenus dans les premiers mois de traitement, ce qui a attiré mon attention, ce sont les causes de décès. D'abord, il n'y a aucun profil particulier dans lequel on pourrait tous les classer. Ce que l'on peut voir, c'est que ces profils sont parfois un peu flous. On parle de mort subite, on parle de pneumopathie, d'hypersensibilité. On sait à quel point tout ce qui est pneumopathie, ce sont des diagnostics qui sont difficiles à faire. Ce qui est surtout difficile, c'est de déterminer l'imputabilité du traitement dans ces pneumopathies, puisque des images du type pneumopathie dans les cancers du poumon, on en voit souvent au cours des traitements, quels qu'ils soient. Et il est souvent extrêmement difficile de savoir si c'est lié au traitement, si c'est lié à la maladie, à une progression qui prendrait une forme particulière qu'on appelle lymphangite carcinomateuse, ou si ce n'est pas lié à un événement intercurrent comme une infection. C'est vrai que c'est difficile de pouvoir classer exactement ces causes de décès, de savoir si le traitement a été responsable de ces décès.

Ensuite, en ce qui concerne la gestion du traitement en pratique clinique et particulièrement les événements thrombo-emboliques en cancérologie générale et surtout thoracique, on a vraiment l'habitude de gérer ces événements. Les patients qui ont un cancer du poumon métastatique sont de toute façon plus à risque que n'importe quel patient d'avoir des événements thrombo-emboliques veineux. On a donc l'habitude de leur donner des traitements thrombo-emboliques, y compris parfois en prophylaxie. Dans l'utilisation de cette combinaison amivantamab-lazertinib au quotidien, on n'a pas identifié de problématique particulière en lien avec les événements thrombo-emboliques qu'on a l'habitude de gérer et pour lesquels on sait que nos malades sont de toute façon plus à risque.

Je vous remercie.

M^{me} RODRIGUEZ.- Merci. En conclusion, comme énoncé tout à l'heure, nous sollicitons aujourd'hui un SMR important. Le rapport efficacité et effet indésirable de l'association RYBREVANT/LAZCLUZE est important étant donné : la supériorité statistiquement significative et cliniquement pertinente versus osimertinib en termes de survie sans progression et de survie globale ; de l'analyse des décès les six premiers mois qui précise que les événements sont liés à la progression de la maladie et non au traitement de l'étude ; enfin du profil de tolérance contrôlé avec des mesures prophylactiques efficaces, dont la prophylaxie par anticoagulant pour les événements thrombo-emboliques veineux, mesures qui sont incluses dans le résumé des caractéristiques du produit.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup, et bravo pour le respect du temps. Quelques questions maintenant, Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour, je voulais revenir un peu sur ce que vous avez dit sur les courbes de survie. Au niveau du schéma de l'étude, j'avais été surprise sur le fait que, d'une part, l'association amivantamab et lazertinib était administrée en ouvert, alors que l'aveugle ne concernait que les bras de monothérapie, et notamment le bras lazertinib qui ne faisait pas partie de la stratégie manifestement de développement du laboratoire, qui a disparu de toute présentation de résultats.

La deuxième chose, c'est que je voulais revenir sur la courbe de survie globale. Vous insistez sur deux choses sur lesquelles je voulais revenir. La première, c'est la différence des médianes en extrapolant un niveau de courbe où il me semble que le niveau de censure extrêmement important rend cette extrapolation difficile, si tant est que la différence de médiane soit un bon marqueur de l'effet d'un traitement.

La deuxième chose, c'était cette surmortalité précoce sur laquelle vous êtes revenus en insistant sur les causes de décès. Il me semble qu'on n'a pas mis spécialement en avant le fait que cette surmortalité était toxique. Néanmoins, il me semble que cela met en évidence, a minima, un effet retardé de l'efficacité de cette association qui mérite d'être mise en avant à la connaissance des patients. C'était un peu le sens de cette information que je trouvais trop

Commission de Transparence

Audition - Inscription - RYBREVANT / LAZCLUZE (en association
- CBNPC) (amivantamab) - CT-21293
Audition - Inscription - RYBREVANT 1600 et 2240 mg
(amivantamab) - CT-21304

centrée sur les causes de décès, en oubliant d'indiquer qu'il y a minima un retard d'efficacité du produit qui conduit peut-être à des décès par progression. Il n'en demeure pas moins qu'il s'agit d'un retard à l'efficacité du produit.

M. BERGERON.- Très bien, merci beaucoup pour votre question. Il y a trois questions, je vais prendre les deux premières, et Professeur Pascale Tomasini pourra peut-être répondre sur la troisième qui est plutôt une question, je pense, clinique.

Sur la première, pourquoi est-on en ouvert et pourquoi ne regarde-t-on pas lazertinib ? On est en ouvert parce qu'amivantamab est en IV sur cette étude.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les double aveugle, ça existe.

M. BERGERON.- C'est difficilement possible d'un point de vue éthique, de mettre un placebo en IV dans le bras osimertinib voire dans le bras de la lazertinib. C'est la raison pour laquelle les TKI sont en aveugle, les patients qui étaient dans le bras amivantamab-lazertinib et dans le bras osimertinib et lazertinib étaient eux en aveugle. La seule ouverte était par rapport à amivantamab. On était en IV, donc c'était un peu compliqué de le faire en randomisé, en aveugle aussi là-dessus.

Pourquoi ne regarde-t-on pas la lazertinib ? C'est un bras exploratoire pour évaluer l'apport différentiel des deux molécules, amivantamab et lazertinib. La stratégie de développement de JANSSEN dans le cancer du poumon, c'est d'arriver en première ligne avec une stratégie d'intensification d'emblée, pour pouvoir augmenter au maximum la survie globale des patients et réduire la proportion des patients qui n'atteignent pas la deuxième ligne. C'est la raison pour laquelle on a cette association amivantamab plus lazertinib. Le bras lazertinib est là uniquement pour évaluer à la demande des autorités de santé, l'apport spécifique de chacune des deux molécules. La différence de médiane dans la survie globale

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On n'a pas les résultats.

M. BERGERON.- On a les résultats du bras lazertinib, on ne vous les a pas présentés là parce qu'on ne demande pas de mise à disposition de lazertinib en première ligne. On a toutes les données dans le CSR. Comme ça rapidement les bras sont équivalents entre osimertinib et lazertinib en termes de survie sans progression et de survie globale, on a une équivalence. Mais là aussi, c'est exploratoire, l'hypothèse n'était pas faite pour randomiser d'évaluer osimertinib versus lazertinib.

Pour la différence des médianes dans la survie globale, en effet, c'est une extrapolation, c'est la raison pour laquelle je ne suis pas revenu spécifiquement dans mon topo sur ce chiffre de plus 12 mois qui est attendu.

Statistiquement, nos hypothèses statistiques étaient d'avoir un *hazard ratio* à 0,75 en survie globale, on l'a atteint, avec une différence de médiane autour de 13,1 mois, c'étaient les hypothèses. Avec la puissance statistique de l'étude et surtout les résultats que l'on a obtenus

lors de l'analyse finale de la survie globale, on estime que l'on peut avoir a minima ces 12 mois, sachant que notre hypothèse est 13 mois.

Une analyse prolongée de la survie globale est attendue l'année prochaine et on aura très certainement, en effet, vous l'avez remarqué, il y a très peu de patients à la fin, un résultat définitif de variation de survie globale entre ces deux bras.

Toujours est-il qu'on a un *hazard ratio* de 0,75, on diminue 25 % les risques de mortalité lorsqu'on utilise amivantamab-lazertinib par rapport à osimertinib en première ligne.

La troisième question, c'était la surmortalité précoce qui n'était pas forcément toxique. C'est ce que nous n'avons compris dans la retranscription de la commission précédente. On a voulu donner un maximum d'informations sur ce qui se passait durant ces six premiers mois, pour que vous ayez un maximum d'informations pour prendre votre décision. La question portait plutôt sur un retard d'efficacité. Là aussi, on ne peut pas statistiquement le démontrer.

Peut-être, Madame Tomasini, dans ce que vous avez vu en pratique clinique, pensez-vous qu'il y a un retard d'efficacité d'amivantamab-lazertinib ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Sinon, pourquoi ça met autant de temps à apparaître cette différence entre les courbes ? Si ce n'est ni une toxicité ni un retard d'efficacité, qu'est-ce alors ? C'est le hasard ?

M. BERGERON. - Ça peut probablement être dû au hasard, en effet. C'est l'hypothèse la plus probable quand on regarde la différence assez faible entre les bras numériquement. Clairement, ça peut être totalement la réponse à apporter à ce niveau.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je ne vois pas sur quel argument vous dites que ça argumente le hasard. Ça peut argumenter aussi un retard de l'efficacité du traitement. Je ne vois pas ce qui argumente là.

M^{me} TOMASINI. - Je me souviens que c'est une question qu'on s'était déjà posée lorsque les TKI, l'EGFR ont été comparées à la chimiothérapie à l'époque, où il y avait déjà un croisement des courbes assez tardif, qu'il y avait une énorme discussion en sein de la communauté de l'audience 3.01.48 audio AM, pour essayer de comprendre pourquoi. On n'a jamais compris, en plus avec un traitement qui était censé être plus toxique qui était la chimiothérapie, et pourtant, on mourrait moins, on débutait avec la chimiothérapie. Ça arrive tout de même assez souvent que ça se passe comme ça et qu'on n'arrive pas à l'expliquer. Il se trouve tout de même qu'on parle d'une maladie de plus dans un bras par rapport à l'autre en six mois. C'est vrai que ce sont des chiffres qui sont tellement faibles par rapport aux 430 qui étaient inclus dans chaque bras que c'est compliqué d'arriver à tirer des conclusions réellement de ces chiffres.

M. BERGERON. - D'autant plus que statistiquement, on a évalué la robustesse du *hazard ratio* et de la survie globale sur la durée de l'étude et que celui-ci est totalement stable. On n'a pas

de violation de l'hypothèse des risques proportionnels dans cette étude. Même si les courbes se croient, statistiquement, le *hazard ratio* est stable sur la durée de l'étude. Probablement, le hasard peut faire partie de la réponse.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Étienne Lengliné.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais une question que j'avais posée lors de l'évaluation initiale, mais je n'avais pas eu la réponse. Peut-être que vous pouvez m'éclairer. Pouvez-vous garantir que les patients qui ont progressé dans le bras TAGARISSO avaient bien eu amivantamab-chimio qui, si j'ai bien compris, avait démontré son bénéfice dans MARIPOSA 2, après progression ? Avaient-ils bien été traités conformément aux meilleurs standards dans les progresseurs du bras standard ? Cela a une influence sur l'interprétation des résultats de survie globale si les progressions dans le bras standard n'ont pas eu tous amivantamab chimio.

M. BERGERON.- Merci pour votre question. D'un point de vue historique, les essais ont été menés quasiment concomitamment et le amivantamab-lazertinib n'était pas encore disponible à cette époque. Les patients qui progressaient soit sous osimertinib, soit sous amivantamab-lazertinib ne pouvaient pas obtenir amivantamab chimiothérapie en deuxième ligne, puisqu'on était toujours dans la phase d'un essai clinique. Il n'y avait pas de mise à disposition par aucune agence dans le monde. Les patients en deuxième ligne ont eu le standard de traitement de l'époque qui était très probablement de la chimiothérapie en très grande majorité.

Madame Tomasini, vous avez eu des cas ou des situations comme cela ?

M^{me} TOMASINI.- Non, ce n'était pas du tout le standard à l'époque de faire amivantamab chimiothérapie en deuxième ligne. Ils ont eu, pour la plupart, soit de la chimiothérapie, soit un autre essai clinique, notamment avec des anticorps conjugués à l'époque.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Écoutez, le temps imparti est terminé. Merci pour votre présentation. Merci pour vos réponses à nos questions et bonne fin de journée.

(Dr Pascale Tomasini, Mathias Bergeron, Véronique Schmitt, Ingrid Rodriguez quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Désolé Dominique, peut-être que tu peux encore poser ta question maintenant, pendant le temps de délibération.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je me posais la question pour les décès sur les six premiers mois. Ils disent que c'est lié à l'événement de la maladie, mais ils ne peuvent pas savoir si c'est pas lié aux effets indésirables. Ils doivent bien savoir de quoi ces patients décèdent. C'était la question que je voulais leur poser.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce qu'ils ont présenté sur la diapositive 6. Ils disent qu'ils sont morts de pneumonie, une mort subite de pneumonie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que les causes de décès sont variées, ne sont pas évidemment reliées au traitement, mais malgré tout, factuellement, ils sont dans ce groupe.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Parce cela fait partie des effets indésirables aussi.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Elle disait que l'imputabilité par rapport au traitement est très compliquée à faire. Il y a donc une incertitude sur le sujet.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Exactement. Je suis tout à fait d'accord. Je fais la même interprétation.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Quand il dit que les risques sont proportionnels, le test avait un degré de signification à 0,07. Ce n'est pas la même chose qu'un test à 0,50. Tu l'as bien dit. L'effet existe tout de même. Je trouve la discussion sur le fait qu'on le retrouve ailleurs et qu'on ne sait pas l'expliquer, c'est tout de même quelque chose qu'on retrouve. Pour c'est le contraire du fait que c'est lié au hasard. Si on le retrouve sur plusieurs études sans vraiment comprendre, je ne sais pas ce que vous en pensez, mais pour moi, c'est un contre argument sur le fait que c'est le Dieu hasard qu'il faut appeler.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Pour revenir sur la stratégie thérapeutique, je ne parle que de ça, mais on a tout de même vu que l'essai antérieur MARIPOSA 2 avait placé l'amivantamab plus chimio après progression de TAGRISSO. Ce que j'ai compris de leur réponse, c'est que globalement, les progressions sous TAGRISSO n'ont pas été traitées avec amivantamab plus chimio pour des raisons qui sont liées à un développement concomitant de leur stratégie en rechute et dans la ligne antérieure. Mais c'est tout de même un point important dans la mesure où on s'interroge notamment sur la toxicité du traitement, de bien comprendre qu'on n'a pas de données de stratégie qui consisterait à avoir TAGRISSO puis amivantamab plus chimio après progression versus les données qu'on a aujourd'hui. Le bénéfice, même s'il existe peut-être en survie globale, est aussi contrebalancé par le fait que les patients qui ont progressé dans le bras standard n'ont pas eu le traitement qui est actuellement reconnu comme le standard de traitement des progressions sous osimertinib. Cela diminue encore un peu le niveau de preuve.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Je propose qu'on passe au vote du maintien ou pas de l'avis précédent. Tu peux y aller, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants, et vous avez voté à l'unanimité pour le maintien de l'avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à tous.