

Décision n°2024.0186/DC/SEM du 11 juillet 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité **RYBREVANT (amivantamab)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 11 juillet 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire JANSSEN CILAG pour la spécialité **RYBREVANT (amivantamab)**, reçue le 14 février 2024 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 23 février 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 13 mars 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 14 mars 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 14 mars 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 3 mai 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 17 juin 2024 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 25 juin 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 juin 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament RYBREVANT (amivantamab), dans l'indication « en association au carboplatine et au pémétréxed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de troisième génération ».

Le laboratoire JANSSEN a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, et invalidante dès lors que le cancer bronchique est classé au premier rang des décès par cancer chez l'homme et au second rang chez la femme. Une mutation de l'EGFR est retrouvée dans les CBNPC dans 15 % des cas et les mutations dites « communes » de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) sont retrouvées dans près de 70 % des mutations de l'EGFR. En outre, comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée ;

- Il n'existe pas de traitement approprié à ce stade de la stratégie thérapeutique car en cas d'échec par osimertinib, l'inclusion dans des essais cliniques doit être privilégiée. A défaut, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, est utilisée.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée car il s'agit d'une maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant car c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité démontrée sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé, différence des médianes de survie de l'ordre de 2,4 mois entre les groupes amivantamab + chimiothérapie et chimiothérapie seule) et la survie sans événement (critère de jugement principal, différence absolue des médianes de l'ordre de 2,1 mois entre les groupes amivantamab + chimiothérapie et chimiothérapie seule). Ainsi, le médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde, avancé avec mutation du récepteur de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un ITK de l'EGFR 3e génération. Le plan de développement est considéré comme adapté et le médicament est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**RYBREVANT (amivantamab)
350 mg, solution à diluer pour perfusion - Boîte de 1 flacon en verre de 7 mL**

du laboratoire JANSSEN CILAG

dans l'indication « en association au carboplatine et au pémétréxed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de troisième génération. »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier et soumis à une prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

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

Fait le 11 juillet 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

amivantamab

RYBREVANT 350 mg,

solution à diluer pour perfusion

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 26 juin 2024

- Cancer du poumon
- Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « en association au carboplatine et au pémétréxed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de troisième génération ».

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, et invalidante dès lors que :

- le cancer bronchique est classé au 1er rang des décès par cancer chez l'homme et au 2e rang chez la femme ;
- dans les CBNPC on retrouve une mutation de l'EGFR dans 15 % des cas et les mutations dites « communes » de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) sont retrouvés dans près de 70 % des mutations de l'EGFR ;
- comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où en cas d'échec par osimertinib, l'inclusion dans des essais cliniques doit être privilégiée. A défaut, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée car il s'agit du maladie grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié dans cette indication (peu d'effet de la chimiothérapie dans cette situation clinique).


RYBREVANT 350 mg (amivantamab), solution à diluer pour perfusion dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité démontrée sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé, différence des médianes de survie de l'ordre de 2,4 mois entre les groupes amivantamab + chimiothérapie et chimiothérapie seule) et la survie

- sans événement (critère de jugement principal, différence absolue des médianes de l'ordre de 2,1 mois entre les groupes amivantamab + chimiothérapie et chimiothérapie seule) ;
- le médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde, avancé avec mutation du récepteur de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un ITK de l'EGFR 3^e génération ;
 - le plan de développement est considéré comme adapté et il susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude MARIPOSA-2	9
3.3 Profil de tolérance	15
3.3.1 Données issues des études cliniques	15
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	15
3.3.3 Données issues du PSUR	16
3.4 Modification du parcours de soins	16
3.5 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	17
5.2 Absence de traitement approprié	18
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	18
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	18
5.5 Recommandations	18

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 – Avril 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM						
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication sollicitée par le laboratoire : « en association au carboplatine et au pémétréxed dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices 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 »</p> <p>L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 25/06/2024) : « en association au carboplatine et au pémétréxed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de troisième génération ».</p>						
DCI (code ATC) Présentation concernée	<p>amivantamab (L01FX18)</p> <p>RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion</p> <p>– Boîte de 1 flacon en verre de 7 mL (CIP : 34009 550 861 7 8)</p>						
Laboratoire	JANSSEN-CILAG						
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes le 23/11/2023.						
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement 						
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La posologie diffère de celle recommandée dans le cadre de l'AMM actuelle de RYBREVANT (amivantamab) en monothérapie qui prévoit une administration par semaine jusqu'à la semaine 5 puis une administration toutes les 2 semaines à compter de la semaine 5 et une dose initiale inférieure, les perfusions étant plus rapprochées.</p> <p>La posologie recommandée de Rybrevant, lorsqu'il est utilisé en association au carboplatine et au pémétréxed, est présentée dans le Tableau 1 :</p> <p>Tableau 1 : Posologie recommandée de Rybrevant toutes les 3 semaines</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poids du patient à l'instauration</th> <th>Dose de Rybrevant</th> <th>Calendrier d'administration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Moins de 80 kg</td> <td>1 400 mg</td> <td> <p>Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total)</p> <p>Semaine 1 – perfusion fractionnée sur le Jour 1 et le Jour 2</p> <p>Semaines 2 à 4 – perfusion au Jour 1</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Poids du patient à l'instauration	Dose de Rybrevant	Calendrier d'administration	Moins de 80 kg	1 400 mg	<p>Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total)</p> <p>Semaine 1 – perfusion fractionnée sur le Jour 1 et le Jour 2</p> <p>Semaines 2 à 4 – perfusion au Jour 1</p>
Poids du patient à l'instauration	Dose de Rybrevant	Calendrier d'administration					
Moins de 80 kg	1 400 mg	<p>Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total)</p> <p>Semaine 1 – perfusion fractionnée sur le Jour 1 et le Jour 2</p> <p>Semaines 2 à 4 – perfusion au Jour 1</p>					

	1 750 mg	Toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7
Supérieur ou égal à 80 kg	1 750 mg	Hebdomadaire de la Semaine 1 à la Semaine 4 (4 doses au total) Semaine 1 – perfusion fractionnée sur le Jour 1 et le Jour 2 Semaines 2 à 4 – perfusion au Jour 1
	2 100 mg	Toutes les 3 semaines à compter de la Semaine 7
<p>Lorsqu'il est utilisé en association au carboplatine et au pémétréxed, Rybrevant doit être administré après le carboplatine et le pémétréxed en respectant l'ordre suivant : pémétréxed, carboplatine et ensuite Rybrevant.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>		
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps bispécifique anti-EGFR-MET.	
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier concernant l'indication objet de la présente demande, RYBREVANT (amivantamab) ne dispose pas d'AMM au niveau international.	
Autres indications de l'AMM	RYBREVANT (amivantamab) est également indiqué « 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 ».	
Rappel des évaluations précédentes	<p>La Commission de la transparence (CT) a déjà évalué RYBREVANT (amivantamab) dans son autre indication (en 2^e ligne et plus) « 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 service médical rendu (SMR) faible et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique (avis du 05/04/2023).</p> <p>Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 21/03/2024¹ dans l'indication suivante : « en association à carboplatine et pémétréxed en première ligne de 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 ».</p>	
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 26 juin 2024. • Date d'adoption : 26 juin 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui 	

¹ Avis du Collège de la HAS de RYBREVANT (amivantamab) du 21/03/2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/rybrevant_decision_et_avisct-ap323.pdf (Consulté le 03/04/2024)

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 poumon².

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 (USA) SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), entre 2013 et 2019, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 8 % pour les stades métastatiques (stade IV), de 35 % pour les stades localement avancés (stade III), et de 63 % pour les stades localisés (stades I-II)³.

Les symptômes du cancer du poumon ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement⁴.

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 (plus de 52 000 nouveaux cas estimés par an en 2023)⁵. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans avec une majorité des diagnostics (70 à 80 %)⁶ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 117 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^e rang chez la femme.

Dans les CBNPC, une mutation activatrice de l'EGFR est retrouvée dans environ 15 % des cas en France⁷. 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 %⁸ des mutations de l'EGFR.

² 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 12/03/2024)

³ SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (Consulté le 28/03/2024)

⁴ INCa – Qualité de vie. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie> (Consulté le 12/03/2024)

⁵ 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/incidence-des-principaux-cancers-en-france-metropolitaine-en-2023-et-tendances-depuis-1990> (Consulté le 12/03/2024)

⁶ 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 12/03/2024)

⁷ 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

⁸ 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.

2.2 Prise en charge actuelle

Le libellé de l'actuelle demande mentionne la prise en charge des patients ayant un CBNPC « avancé ». Cela peut concerner les stades localement avancés (stades III) et les stades métastatiques (stade IV).

Au stade localement avancé IIIA, plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être proposées, dépendant de la résécabilité de la tumeur et de l'opérabilité du patient : chirurgie d'emblée puis chimiothérapie adjuvante ou chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie⁹. Après une chimiothérapie adjuvante le TAGRISSO (osimertinib) est recommandé pendant 3 ans, chez les patients de stade IIIA réséqués présentant une mutation de l'EGFR par substitution L858R dans l'exon 21 ou par délétion dans l'exon 19. A noter que si cette chimiothérapie adjuvante n'est pas réalisable, TAGRISSO (osimertinib) peut être prescrit d'emblée en adjuvant.

Pour les patients non-résécables/opérables et présentant une mutation de l'EGFR par substitution L858R dans l'exon 21 ou par délétion dans l'exon 19, le traitement repose sur l'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR de 3^e génération dont seul TAGRISSO (osimertinib) est commercialisé à ce jour. Après un traitement par TAGRISSO (osimertinib), l'inclusion dans des essais cliniques doit être privilégiée. A défaut, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée.

Les recommandations françaises⁷ ne préconisent plus l'utilisation d'ITK anti-EGFR de 1^{re} et 2^e générations chez les patients non-résécables/opérables qui présentent une mutation de l'EGFR par substitution L858R dans l'exon 21 ou par délétion dans l'exon 19 sauf en cas de mutation concomitante de l'EGFR T790M documentée. De même, l'immunothérapie, seule ou en association à une chimiothérapie, n'a pas démontré d'efficacité chez les patients présentant des mutations de l'EGFR.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : 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 <i>Accord, Hikma, Teva, Viatris</i>	Cancers bronchiques	-	-	-
Générique du carboplatine <i>Accord, Arrow, Hikma, Hospira, Kabi, Medac, Teva, Viatris</i>	Carcinome bronchique à petites cellules	-	-	-
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre et génériques : Accord, Arrow, Medac, Sandoz</i>	Cancer du poumon non à petites cellules avancé en monothérapie ou en association avec d'autres chimiothérapies	16/03/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	-

⁹ Référentiel AURA 2023 - Cancer bronchique non à petites cellules. Disponible en ligne : https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/CBNPC_2023_version2.pdf (Consulté le 12/03/2024)

GEMZAR (gemcitabine) <i>Pfizer et génériques : Accord, Arrow, Hikma, Hospira, Kabi, Mylan, Sandoz</i>	En association au cisplatine en 1 ^{re} 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	-	-	-
TAXOTERE (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis et génériques : Accord, Arrow, Hospira, Kabi</i>	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	Amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine.
TAXOL (paclitaxel) <i>BMS et génériques : AHCL, Arrow, Hospira, Kabi, Viatrix, Sandoz</i>	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.	-	-	-
ALIMTA (pémétréxed) <i>Lilly et génériques : Accord, EG, Ever Pharma, Kabi, Hospira, Stragen, Viatrix, Zentiva</i>	En association au cisplatine en 1 ^{re} ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (Réévaluation)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{re} ligne du CBNPC, non épidermoïde

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

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 RYBREVANT (amivantamab) repose sur une étude de phase III (MARIPOSA-2 (NCT04988295)). Le laboratoire a également fourni :

- Des données issues de l'étude de phase I CHRYSALIS. Cependant, compte tenu de leur caractère non-comparatif de faible niveau de preuve, ces dernières ne seront pas décrites.
- Des données de sécurité issues de l'étude de phase III PAPILLON. Cependant dans cette étude les patients étaient naïfs de traitement et avaient une mutation différente de l'EGFR, ils différaient donc des patients de l'étude concernés par la présente demande. Ces données ne seront donc pas décrites.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

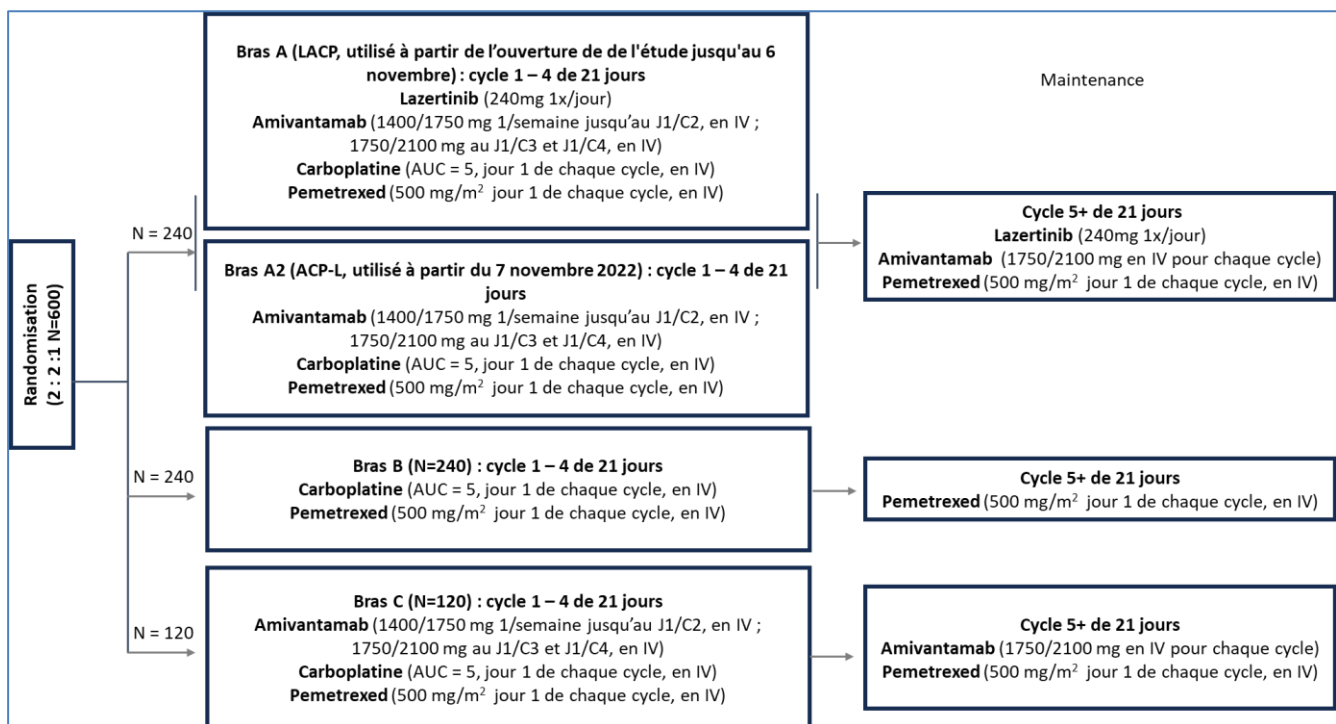
3.2.1 Etude MARIPOSA-2

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en 3 groupes parallèles, en ouvert, multi-centrique, ayant comparé les associations amivantamab + carboplatine + pémétréxed (\pm lazertinib) à l'association carboplatine + pémétréxed, chez des patients présentant un CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique avec une mutation activatrice de l'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 3^e génération. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association amivantamab, carboplatine et pémétréxed avec ou sans lazertinib par rapport à l'association carboplatine et pémétréxed en termes de survie sans progression (SSP) chez ces patients.

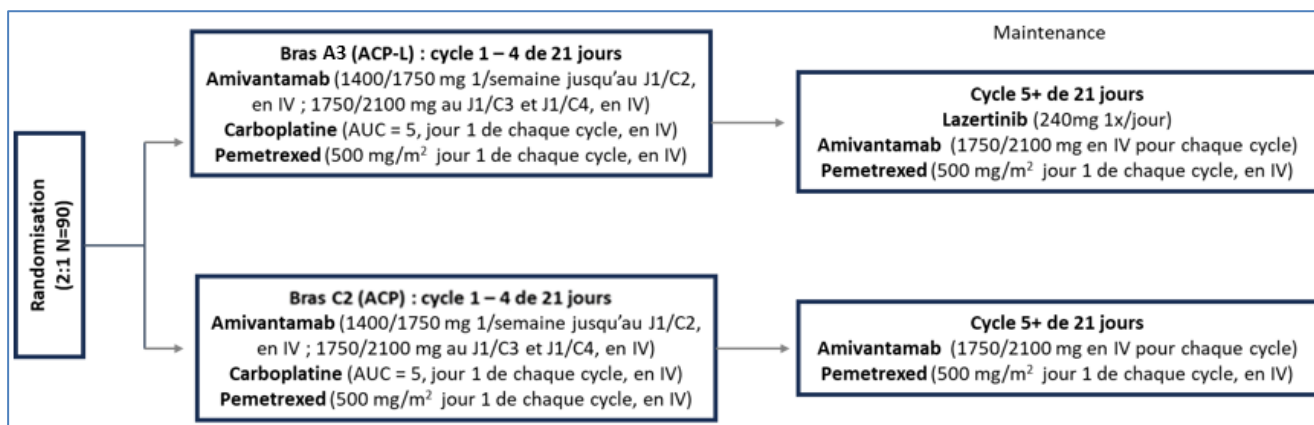
L'étude a débuté le 17/11/21 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 10/07/23.

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



LACP = lazertinib, amivantamab, carboplatine et pémétréxed ; ACP-L= amivantamab, carboplatine, pémétréxed et lazertinib (lazertinib commence après la fin du traitement par carboplatine) ; AUC = Aire sous la courbe des concentrations ; C = Cycle

Le schéma de la cohorte d'extension est présenté ci-dessous :



ACP = amivantamab, carboplatine et pémétrexed

Les principaux critères d'inclusion de cette étude étaient :

- CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation commune de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) ;
- Maladie ayant progressée pendant ou après une monothérapie par osimertinib en tant que ligne de traitement la plus récente (en première ligne ou en deuxième ligne après un traitement antérieur en monothérapie par un ITK anti-EGFR de 1^{re} ou 2^e génération) ;
- Histologie non-épidermoïde ;
- ECOG 0 ou 1.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 2 : 1) pour recevoir :

- Groupe expérimental avec lazertinib* (LACP/ACP-L) : association amivantamab + carboplatine + pémétrexed + lazertinib durant 4 cycles, puis une maintenance par amivantamab + pémétrexed + lazertinib ;

*A noter que par suite de l'amendement 5 (25/11/22), le schéma d'administration du lazertinib a été modifié afin qu'il ne soit instauré qu'après la fin du traitement par le carboplatine (bras A2).

- **Groupe contrôle (CP) : association carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles, puis un traitement d'entretien par pémétrexed ;**
- **Groupe expérimental sans lazertinib (ACP) : association amivantamab + carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles, puis un traitement d'entretien par amivantamab + pémétrexed.**

Dans une cohorte d'extension, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- Groupe expérimental : association amivantamab + carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles, puis un traitement d'entretien par amivantamab + pémétrexed + lazertinib ;
- Groupe contrôle : association amivantamab + carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles, puis un traitement d'entretien par amivantamab + pémétrexed.

Le groupe LACP/ACP-L de l'étude ne fait pas l'objet de la demande d'AMM ni de la présente demande d'accès précoce. Seul le bras amivantamab, carboplatine et pémétrexed fait l'objet de la demande d'AMM et de la demande d'accès précoce.

La posologie de chimiothérapie (pémétrexed et carboplatine) correspond aux recommandations en vigueur.

Les patients étaient traités jusqu'à la confirmation d'une progression par le comité indépendant, le retrait de consentement, décision de l'investigateur, ou une absence de compliance.

La randomisation a été stratifiée sur la ligne de traitement antérieure par osimertinib (première ligne/deuxième ligne), l'antécédent de métastase cérébrale (oui/non) et l'origine asiatique (oui/non).

Population de l'étude

Au total, 394 patients ont été randomisés : 263 dans le groupe CP et 131 dans le groupe ACP. La population pour évaluer la tolérance, définie comme les patients qui ont reçu au moins une dose de traitement, comprenait 373 patients (243 patients dans le groupe CP et 130 patients dans le groupe ACP).

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes. L'âge médian des patients à l'inclusion était de 62 ans avec une majorité de femmes (60,4 %). La majorité des patients étaient de statut ECOG 1 (60,4 %), non-fumeurs (65,5 %), sans métastase cérébrale à l'inclusion (54,8 %) et avaient été diagnostiqués au stade métastatique (99,7 %). Les patients d'origine asiatique représentaient 48,2 % des patients inclus, tandis que ceux d'origine caucasienne en représentaient 46,4 %. Environ 2/3 des patients (69,2 %) avaient une mutation par délétion dans l'exon 19 et 30,8 % une mutation par substitution L858R dans l'exon 21. Tous les patients inclus avaient reçu de l'osimertinib en monothérapie, et la maladie avait progressé après ce traitement qui devait représenter la dernière ligne de traitement reçue avant l'inclusion dans l'étude. Un total de 70,6 % des patients ont reçu l'osimertinib en première ligne et 29,4 % en seconde ligne. Près de la moitié avait eu un traitement par radiothérapie (49,0 %).

Critère de jugements

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

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- **le taux de réponse objective (TRO)**, évalué par un CRI en aveugle selon les critères RECIST v1.1 et défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète (RC) ou partielle (RP) ;
- **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.

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.

Aucune analyse intermédiaire n'était prévue pour le critère principal (SSP), son analyse était prévue lorsque 350 événements de SSP auront été rapportés (dans les 3 bras de l'étude). Cette analyse était considérée comme l'analyse finale du TRO.

Deux analyses intermédiaires (AI-1 et AI-2) et une analyse finale (AF) étaient prévues pour l'évaluation de la survie globales (SG) :

- AI-1 : cette première analyse intermédiaire était prévue après 170 décès ;
- AI-2 : cette analyse intermédiaire était prévue après 300 décès et environ 32 mois de suivi après le début de la randomisation ;
- AF : cette analyse était prévue après 400 décès et environ 48 mois de suivi après le début de la randomisation.

Concernant le contrôle de la multiplicité des analyses, une méthode séquentielle a été utilisée pour ajuster les analyses intermédiaires et l'analyse finale contrôlée à un seuil de significativité bilatéral de 0,05.

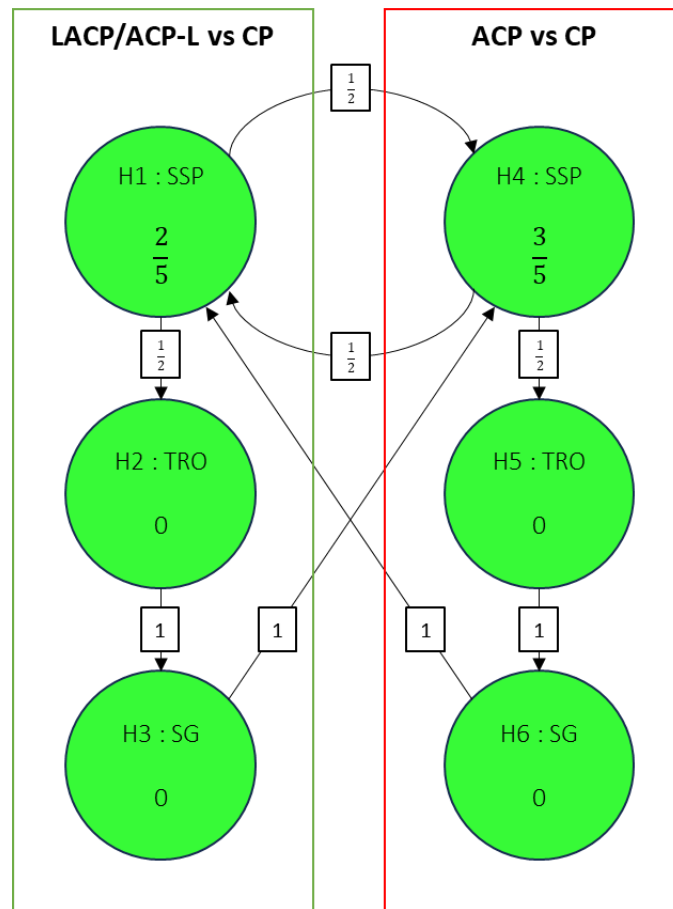


Figure 1 : Gestion du risque alpha dans l'étude MARIPOSA-2

La comparaison amivantamab + carboplatine + pémétréxed versus carboplatine + pémétréxed est devenue un co-critère principal, à la suite de l'amendement 3 datant du 27/06/2022, modifiant les hypothèses et le nombre de patients inclus.

Résultats sur le critère de jugement principal

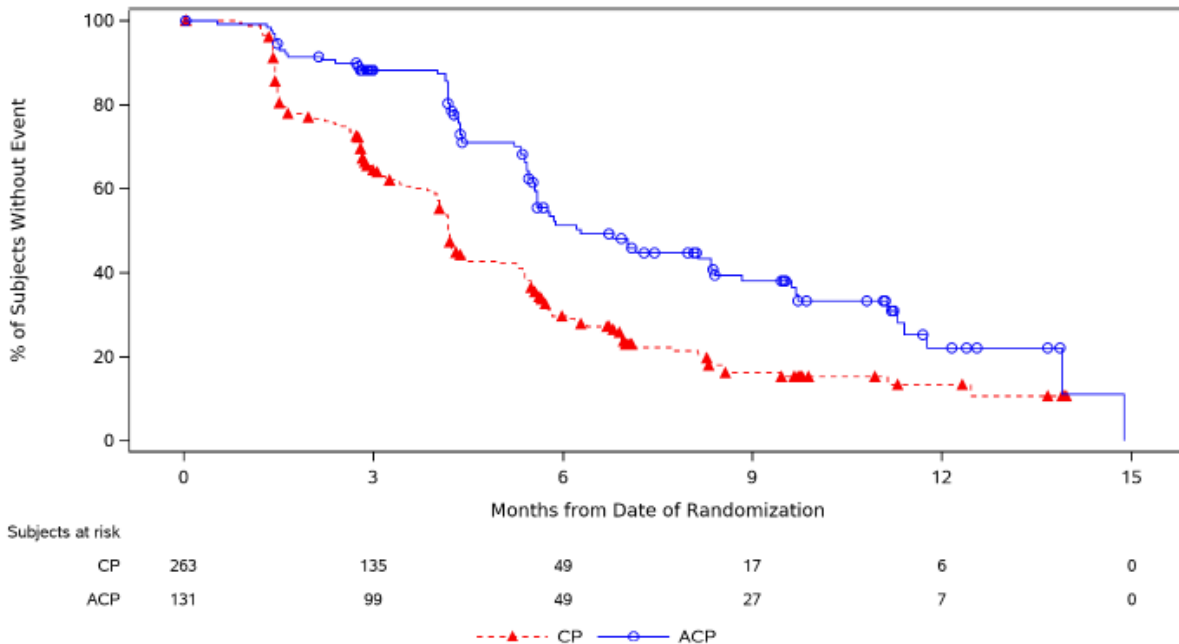
L'analyse du critère de jugement principal a été effectuée sur les données du 10/07/2023 après la survenue de 371 événements (dont 171 dans le groupe CP et 74 dans le groupe ACP). Selon le plan d'analyse statistique, cette analyse devait être effectuée après la survenue d'environ 350 événements (dans les 3 bras de l'étude).

Au 10/07/23, la durée médiane de suivi était de 8,97 mois ([min-max] = [0,5+ - 15,5]) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et de 8,34 mois ([min-max] = [0,0 - 16,7+]) dans le groupe carboplatine + pémétréxed.

La supériorité de l'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed a été démontrée en termes de survie sans progression évaluée par un CRI : HR = 0,48 (IC_{95%} = [0,36 ; 0,64] ; p < 0,0001). La médiane de survie sans progression a été de 6,28 mois (IC_{95%} = [5,55 ; 8,41]) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed versus 4,17 mois (IC_{95%} = [4,04 ; 4,44]) dans le groupe carboplatine + pémétréxed, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 2,11 mois.

A noter que les événements étaient pour la majorité des progressions (62/74, soit 84%, dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed, et 161/171, soit 94%, dans le groupe carboplatine + pémétréxed). La majorité des censures étaient dues à la date de cut-off (53/57 censures dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed, et 55/92 dans le groupe carboplatine + pémétréxed).

Figure 2 : Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI



CP = carboplatine + pémétréxed ; ACP = amivantamab + carboplatine + pémétréxed

Compte tenu du caractère descriptif des analyses en sous-groupe (notamment sur l'âge, le sexe, l'origine, le poids, l'antécédent de métastase cérébral, le statut ECOG, le statut tabagique ou la ligne de traitement antérieure par osimertinib), aucune conclusion robuste ne peut être tirée des résultats.

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

La supériorité de l'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed a été démontrée en termes de taux de réponse objective évaluée par un CRI : 63,8 % (IC_{95%} = [55,0 ; 72,1]) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed *versus* 36,2 % (IC_{95%} = [30,3 ; 42,3]) dans le groupe carboplatine + pémétréxed, OR = 3,10 (IC_{95%} = [2,00 ; 4,80] ; p < 0,0001). Il s'agissait majoritairement de réponses partielles (respectivement 62,3 % et 35,8 % dans chacun des groupes de traitement).

Au total, 161 décès ont été rapportés (dans les 3 bras de l'étude) dont 27 dans le groupe ACP et 65 dans le groupe CP.

Lors de la première analyse intermédiaire, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et le groupe carboplatine + pémétréxed, en termes de survie globale : HR = 0,77 (IC_{95%} = [0,49 ; 1,21] ; p = NS).

Une seconde analyse intermédiaire (AI-2) devait avoir lieu environ 32 mois après la randomisation du premier patient, après environ 300 décès (les 3 bras combinés, soit environ 75 % du total des événements de SG prévus), dont approximativement 189 décès pour le groupe amivantamab, carboplatine et pémétréxed (ACP) combiné au bras carboplatine pémétréxed (CP).

Depuis la première analyse datée du 10 juillet 2023, un total de 116 décès supplémentaires a été rapportés dans les deux groupes, dont 38 dans le bras ACP et 78 dans le bras CP.

La seconde analyse a eu lieu le 26 avril 2024 (date du cut-off). Un total de 208 décès a été observés dans les deux groupes ACP et CP : 65 dans le groupe ACP et 143 dans le groupe CP.

Le suivi médian était de 18,6 mois pour le bras ACP et de 17,8 mois pour le bras CP.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence en termes de survie globale (SG) en faveur de l'association amivantamab, carboplatine et pémétréxed (ACP) avec une réduction de 27% du risque de décès par rapport à l'association carboplatine pémétréxed (CP) (HR = 0,73 ; IC95% : [0,54 – 0,99] ; $p < 0,0386$).

Les médianes de survie globale associées étaient de 17,74 [15,97 - 22,37] mois et 15,34 mois [13,72 - 16,76] respectivement dans les groupes ACP et CP (Figure 3).

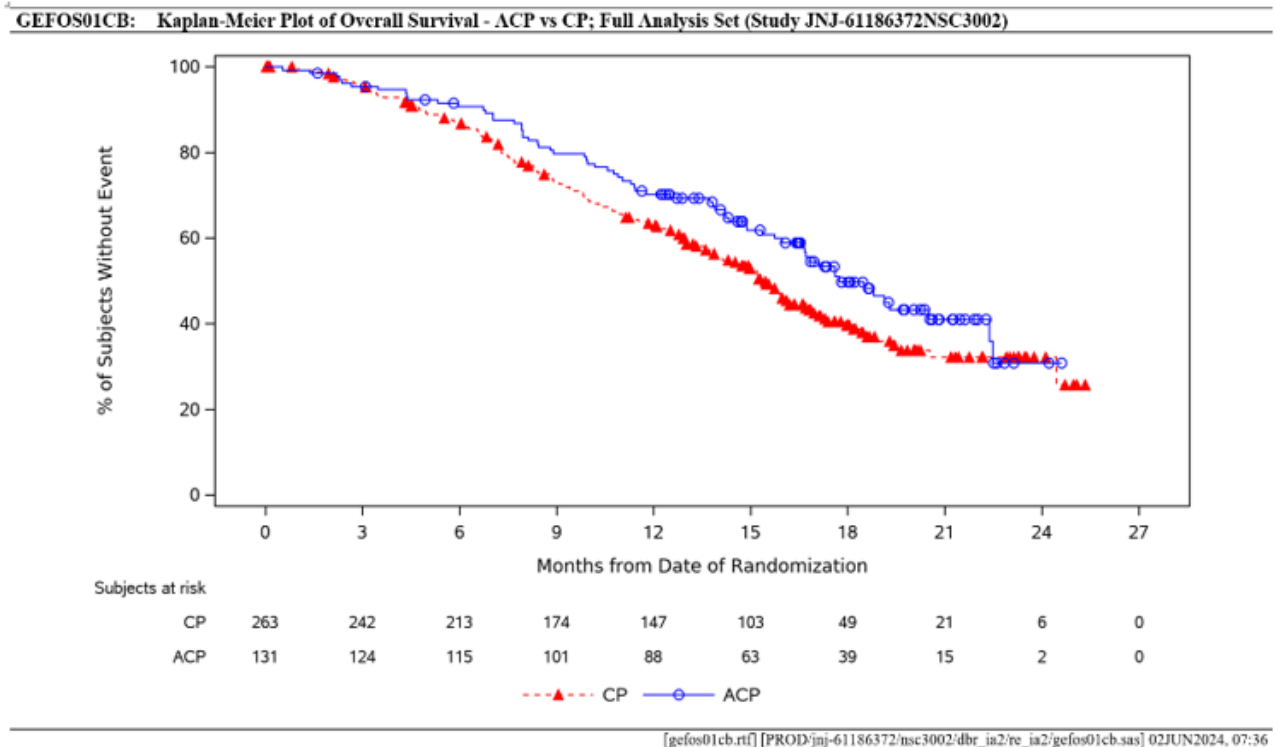


Figure 3 : Courbes de Kaplan Meier de survie globale

L'analyse finale est planifiée après la survenue de 400 décès.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MARIPOSA-2 à l'aide des questionnaires NSCLC-SAQ, EORTC-QLQ-C30, PROMIS-PF, EQ-5D-5L et PRO-CTCAE.

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats qui ne seront pas décrits.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

L'analyse des données de sécurité de l'étude PAPILLON a conduit à identifier 2 nouveaux effets indésirables à inclure au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de RYBREVANT :

- la fièvre ;
- les hémorroïdes.

3.3.1.1 Données de tolérance issues de MARIPOSA-2

La population de tolérance était composée de 130 patients dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et 243 patients dans le groupe carboplatine + pémétréxed. Au 10/07/2023, la durée médiane de traitement a été de 6,3 mois ([min-max] = 0,0-14,7) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et de 3,7 mois ([min-max] = 0,0-15,9) dans le groupe carboplatine + pémétréxed.

La proportion d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 a été de 72,3 % dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et 48,1 % dans le groupe carboplatine + pémétréxed. La proportion d'EI graves a été de 32,3 % dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et 20,2 % dans le groupe carboplatine + pémétréxed. La proportion d'EI ayant entraîné l'interruption d'au moins un traitement de l'étude a été de 64,6 % dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et 33,3 % dans le groupe carboplatine + pémétréxed.

La proportion d'EI liés au traitement conduisant au décès a été de 1,5 % dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed (1 patient a présenté une dyspnée, 1 patient avec un sepsis considéré comme lié au traitement et 1 patient avec une fibrillation ventriculaire considérée comme lié au traitement) et 0,4 % dans le groupe carboplatine + pémétréxed (1 patient a présenté une dyspnée, 1 patient avec une pneumonie et 1 patient avec une insuffisance respiratoire considérée comme lié au traitement).

Les EI d'intérêts suivants ont été rapportés :

- Rash : 70,8 % (amivantamab + carboplatine + pémétréxed) et 12,3 % (carboplatine + pémétréxed) ;
- Evénement thromboembolique veineux : 10,0 % (amivantamab + carboplatine + pémétréxed) et 4,5 % (carboplatine + pémétréxed) ;
- Réaction liée à la perfusion : 58,5 % (amivantamab + carboplatine + pémétréxed) et 0,4 % (carboplatine + pémétréxed) ;
- Pneumonie/pneumopathie interstitielle : 1,5 % (amivantamab + carboplatine + pémétréxed) et 0 % (carboplatine + pémétréxed).

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de RYBREVANT (amivantamab) (version 2.1) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réactions liées à la perfusion de l'amivantamab
Risques importants potentiels	- Hépatotoxicité - Altération de la fertilité et toxicité embryofœtale
Informations manquantes	- Aucune

3.3.3 Données issues du PSUR

Selon les données du dernier PSUR, couvrant la période du 21 novembre 2022 au 20 mai 2023, au total, 3 685 patients ont été exposés à l'amivantamab dans le cadre des essais cliniques. L'exposition cumulée à l'amivantamab a été estimée à 1 825 cures de traitement dans le monde. Au cours de la période couverte par ce PSUR, aucun effet indésirable inattendu avec l'amivantamab n'a été observé.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

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

→ Dans d'autres indications

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CBNPC avancé en 1^{re} ligne - Mutations communes de l'EGFR		
MARIPOSA	Phase III randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité de l'amivantamab en association au lazertinib <i>versus</i> osimertinib en 1 ^{re} ligne chez les patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules avancé et présentant une mutation commune du gène de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 / substitution L858R dans l'exon 21)	2023

Il existe d'autres programmes d'essais cliniques visant à évaluer l'amivantamab dans une formulation sous-cutanée (études PALOMA 2 et 3).

4. Discussion

Au total, l'association RYVREVANT (amivantamab) + carboplatine + pémétréxed (n = 131) a démontré sa supériorité par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed (n = 263) dans une étude (MARIPOSA-2) randomisée, en ouvert menée chez 394 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec une mutation commune de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21), en échec d'un précédent traitement par TAGRISSO (osimertinib) :

- sur la survie sans progression évaluée par un CRI selon les critères RECIST v1.1 : HR = 0,48 (IC_{95%} = [0,36 ; 0,64] ; p < 0,0001). L'estimation ponctuelle de la différence absolue des médianes a été de 2,11 mois ;
- sur le taux de réponse objective évaluée par un CRI selon les critères RECIST v1.1 : 63,8 % (IC_{95%} = [55,0 ; 72,1]) dans le groupe ACP *versus* 36,2 % (IC_{95%} = [30,3 ; 42,3]) dans le groupe CP, OR = 3,10 (IC_{95%} = [2,00 ; 4,80] ; p < 0,0001). Il s'agissait majoritairement de réponses partielles (respectivement 62,3 % et 35,8 % dans chacun des groupes de traitement) ;
- sur la survie globale lors de la deuxième analyse intermédiaire avec une réduction de 27% du risque de décès (HR = 0,73 ; IC_{95%} : [0,54 – 0,99] ; p < 0,0386) et les médianes de survie de 17,74 [15,97 - 22,37] mois et 15,34 mois [13,72 - 16,76] respectivement dans les groupes ACP et CP.

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

- une étude réalisée en ouvert ;
- une étude avec 3 groupes de traitement avec un seul groupe expérimental d'intérêt sans hypothèse planifiée sur sa taille d'effet ;
- la démonstration sur la survie sans progression, dont la pertinence clinique est discutable, avec une faible quantité d'effet : différence de 2,1 mois entre les deux groupes ;
- la différence de survie sans progression est essentiellement due à une diminution des progressions alors que les décès sont numériquement augmentés, sans test comparant les incidences cumulées des décès sans progression ;
- des amendements importants sur les hypothèses de l'essai de phase III, MARIPOSA-2, et notamment sur l'association d'intérêt et la posologie ;
- le taux de réponse objective n'est pas un critère de jugement pertinent dans ce contexte ;
- une différence entre les deux groupes des médianes de survie de l'ordre de 2,4 mois, de faible pertinence clinique ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie ;
- un possible biais d'attrition lié à un nombre de sujets non traités (n = 20) et de retraits de consentement (n = 29) dans le groupe CP ;
- l'efficacité à long terme dans cette indication n'est pas connue ;
- le profil de tolérance de l'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed, marqué par une fréquence élevée d'EI de grades ≥ 3 (72,3 % et 48,1 % respectivement), d'EI graves et d'EI ayant entraîné une réduction de dose d'au moins un des traitements, ainsi que par la survenue d'un rash chez plus de 70 % des patients, d'évènements thromboemboliques veineux chez 10 % des patients, de réaction liée à la perfusion chez près de 60 % des patients.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu un impact supplémentaire de RYBREVANT (amivantamab) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, et invalidante dès lors que :

- le cancer bronchique est classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^e rang chez la femme ;

- dans les CBNPC on retrouve une mutation de l'EGFR dans 15 % des cas et les mutations dites « communes » de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) sont retrouvés dans près de 70 % des mutations de l'EGFR ;
- comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où en cas d'échec par osimertinib, l'inclusion dans des essais cliniques doit être privilégiée. A défaut, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée car il s'agit du maladie rare et grave pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié dans cette indication (peu d'effet de la chimiothérapie dans cette situation clinique).

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité démontrée sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé, différence des médianes de survie de l'ordre de 2,4 mois entre les groupes amivantamab + chimiothérapie et chimiothérapie seule) et la survie sans événement (critère de jugement principal, différence absolue des médianes de l'ordre de 2,1 mois entre les groupes amivantamab + chimiothérapie et chimiothérapie seule) ;
- le médicament présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante chez les patients ayant un CBNPC non épidermoïde, avancé avec mutation du récepteur de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un ITK de l'EGFR 3^e génération ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de RYBREVANT (amivantamab) dans l'indication « en association au carboplatine et au pémétréxed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de troisième génération ».

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

- ➔ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce d'un an.

6. Annexe



Avis Final ANSM AP MARIPOSA-2 -
Rybrevant - Juin 24. | projet de PUT-RD - \

RYBREVANT 350 mg,, 26 juin 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr