

Décision n°2022.0145/DC/SEM du 28 avril 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité RYBREVANT

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 28 avril 2022.

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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité RYBREVANT ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire JANSSEN CILAG pour la spécialité RYBREVANT, reçue le 9 janvier 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 21 janvier 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 24 janvier 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 1^{er} février 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 20 avril 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament RYBREVANT, dans l'indication « 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 »

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

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

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Malgré les traitements actuellement disponibles, au stade localement avancé ou métastatique, et spécifiquement en cas de mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, les cancers bronchiques non à petites cellules restent des maladies incurables de mauvais pronostic avec une médiane de survie globale d'environ 16 mois en première ligne de traitement. Le caractère invalidant de cette maladie a été corroboré par les associations de patients qui font état de l'altération de leur vie personnelle, sociale, affective ainsi que professionnelle.

- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les données d'efficacité actuellement disponibles du traitement en 2ème ligne par chimiothérapie ne permettent pas d'écarter une perte de chance pour le patient d'être traité par chimiothérapie au regard de l'apport prévisible de l'amivantamab à ce stade de la stratégie.
- Ce médicament, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la mutation EGFR par insertion dans l'exon 20 et que les résultats d'efficacité disponibles, bien que préliminaires, soutiennent un taux de réponse significatif. Toutefois, son apport thérapeutique ne peut être quantifié à l'égard de la prise en charge actuelle du fait de l'absence de comparaison directe.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'environ la moitié des patients inclus dans l'étude CHRYSALIS étaient concernés par un délai entre le diagnostic initial de CBNPC EGFR muté par insertion dans l'exon 20 et l'administration de la première dose d'amivantamab de plus de 20 mois.

Le collège décide de s'approprier les motifs de la CT sur les trois premiers points.

En revanche, sur le dernier point, le collège considère que dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et en situation de dernier recours.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont remplis.

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 verre de 7 ml

du laboratoire JANSSEN CILAG

dans l'indication « 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 en situation de dernier recours » ;

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect 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

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 28 avril 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****amivantamab****RYBREVANT 350 mg,****solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 20 avril 2022**

1

- Cancer bronchique
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : 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.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	3
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	4
4.3	Mise en œuvre du traitement	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	13
6.	Informations administratives et réglementaires	14

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de RYBREVANT (amivantamab) 350 mg, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication : « 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 application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

L'amivantamab est un anticorps monoclonal bispécifique anti EGFR-MET ciblant les tumeurs présentant des mutations activatrices par insertion dans l'exon 20 de l'EGFR, empêchant ainsi la croissance et la progression de la tumeur. Il s'agit du premier traitement indiqué spécifiquement en cas de mutations par insertion dans l'exon 20 du gène de l'EGFR.

RYBREVANT (amivantamab) a obtenu une AMM conditionnelle dans cette même indication le 9 décembre 2021. Elle a été conditionnée au dépôt des résultats de l'étude de phase III PAPILLON en première ligne du traitement du CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 et en association à la chimiothérapie.

En parallèle de cette demande d'accès précoce, une demande d'inscription de RYBREVANT (amivantamab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence dans la même indication.

En France, l'amivantamab a fait l'objet de 3 ATU nominatives avant la mise en place d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 30 juin 2021 et toujours en cours dans l'indication concernée par le présent avis.

RYBREVANT (amivantamab) a fait l'objet d'une *breakthrough designation* par la FDA le 20/05/2021.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« 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. »

Cette indication est celle de l'indication de l'AMM conditionnelle.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

RYBREVANT (amivantamab) doit être administré par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines par la suite. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé chez le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

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 sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de RYBREVANT (amivantamab) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le cancer du poumon est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^{ème} chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme¹. L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %)² réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 000 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme¹.

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon, une mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR) est retrouvée dans 10 à 15% des cas. Plus spécifiquement, les mutations de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 représentent environ 2% des CBNPC et 4 à 12% des mutations EGFR³.

Malgré les traitements actuellement disponibles, au stade localement avancé ou métastatique, et spécifiquement en cas de mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, les CBNPC restent des maladies incurables de mauvais pronostic avec une médiane de survie globale d'environ 16 mois en première ligne de traitement⁴.

Le caractère invalidant de cette maladie a été corroboré par les associations de patients qui font état de l'altération de leur vie personnelle, sociale, affective ainsi que professionnelle.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Au stade avancé, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique.

En l'absence de thérapies ciblées (tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR ou les immunothérapies) disposant d'une efficacité satisfaisante chez les patients atteints de CBNPC avec mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, un protocole à base de sels de platine est recommandé et utilisé en première ligne de traitement^{3,5}.

A partir de la seconde ligne après échec d'un traitement à base de sels de platine, il n'existe pas de consensus de prise en charge. Les recommandations actuelles orientent les patients concernés vers un essai clinique ou vers l'amivantamab, le mobocertinib ou le poziotinib, disponibles en accès compassionnel en France^{3,6}. La chimiothérapie (en monothérapie ou en association) peut aussi être proposée et figure dans les recommandations³ bien que son efficacité soit très limitée en 2^{ème} ligne du

¹ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p

² HAS -Guide du parcours du soin –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique –Cancers broncho-pulmonaire –2013

³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Mars 2022. Version 3.2022

⁴ Dersarkissian M. et al. P2.01-103 Real-World Treatment Patterns and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Exon 20 Insertion Mutations. Journal of Thoracic Oncology 2019;14:S681

⁵ EMA. CHMP assessment report. Rybrevant. 14 Oct 2021

⁶ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. 18ème édition. Mise à jour 2022

CBNPC avancé (taux de réponse de 8% à 12% et survie sans progression de 2 à 4 mois)^{7, 8} et associée à une toxicité et un impact négatif significatif sur la qualité de vie des patients^{Erreur ! Signet non défini.}. Faute de données spécifiques, l'efficacité de la chimiothérapie en cas de mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 n'est pas connue.

A noter qu'en 2021, le mobocertinib a été approuvé par la FDA et a aussi fait l'objet d'une demande d'AMM auprès de l'Agence Européenne du Médicament dans la même indication que celle concernée par le présent avis.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de RYBREVANT (amivantamab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en 2^{ème} ligne et plus, après échec d'un traitement à base de sels de platine, chez les patients adultes dans le traitement du CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20.

⁷ Borghaei H. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.

⁸ Hanna N. et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004 May 1;22(9):1589-97

4.2.2.1 Médicaments

Il n'existe aucun traitement disposant d'une AMM chez les patients atteints d'un CBNPC avec mutation EGFR par insertion dans l'exon 20. En seconde ligne et plus, il n'existe pas de consensus en termes de prise en charge. Le référentiel français d'Auvergne Rhône-Alpes⁶ ainsi que les recommandations internationales³ préconisent, à ce stade de la maladie, le mobocertinib, le poziotinib ou l'amivantamab s'ils sont disponibles ou l'inclusion dans un essai clinique. La chimiothérapie (en monothérapie ou en association) est aussi utilisée à ce stade de la maladie et figure dans les recommandations³ actuelles.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
GEMZAR et ses génériques gemcitabine Lilly, Accord, Ar- row, EG, Hos- pira, Kabi, Mylan, Sandoz, Sun	Non	En association au cisplatine en 1ère ligne du CBNPC localement avancé ou métasta- tique. Un traitement en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2	NA	NA	NA	Oui
TAXOTERE et ses génériques docétaxel Sanofi-Aventis, Accord, Amring, Arrow, Ebewe, EG, Hospira, Kabi, Pfizer	Non	Le docétaxel est indiqué dans le traite- ment du cancer bronchique non à pe- tites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimio- thérapie antérieure.	NA	Important	NA	Oui
ALIMTA et ses génériques pémétrexed	Non	En monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou	25/05/2016 (Réévalua- tion)	Important	ASMR V en monothérapie dans la prise en charge de 2ème ligne du CBNPC, non épidermoïde.	Oui

Lilly, Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva		métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.				
NAVELBINE et ses génériques vinorelbine Pierre Fabre, Ac- cord, Arrow, San- doz	Non	Cancer du poumon non à petites cel- lules	16/03/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du ser- vice médical rendu dans la prise en charge habituelle du CBNPC	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Deux inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant spécifiquement l'EGFR en cas de mutation par insertion dans l'exon 20, le mobocertinib et le poziotinib, administrés par voie orale, sont actuellement recommandés^{3,6} à ce stade de la maladie et disponibles en France en accès compassionnel⁹. Néanmoins, leur efficacité n'a pas encore été formellement démontrée ni évaluée par une instance de régulation. Ils ne sont donc pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

⁹ <https://ansm.sante.fr/documents/referance/referentiel-des-autorisations-dacces-compassionnel>

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents de RYBREVANT (amivantamab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce, à savoir la chimiothérapie (cf tableau ci-dessus).

4.2.3 Traitements appropriés

La chimiothérapie utilisée en 2^{ème} ligne et plus constitue un comparateur cliniquement pertinent de RYBREVANT (amivantamab). Néanmoins, son efficacité limitée à ce stade de la maladie (taux de réponse de 8% à 12% et survie sans progression de 2 à 4 mois)^{7,8} et sa toxicité non négligeable (avis d'experts) ne sont jugées que dans une population globale du cancer bronchique et son apport en cas de mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 n'est pas connue.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce

4.3 Mise en œuvre du traitement

La Commission souligne qu'environ la moitié des patients inclus dans l'étude CHRYSALIS (50/114) étaient concernés par un délai entre le diagnostic initial de CBNPC EGFR muté par insertion dans l'exon 20 et l'administration de la première dose d'amivantamab de plus de 20 mois.

Au regard de ces éléments, et bien qu'il ait été considéré par la Commission qu'il n'existait pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

RYBREVANT (amivantamab) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, attestant de son efficacité et de sa sécurité sur la base des données préliminaires d'efficacité et de sécurité disponibles.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

RYBREVANT (amivantamab) est le premier traitement ciblant spécifiquement les mutations par insertion dans l'exon 20 du gène de l'EGFR qui a obtenu une AMM (conditionnelle) en Europe. Il est administré par voie intraveineuse.

RYBREVANT (amivantamab) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement dans la prise en charge en termes d'efficacité et/ou de tolérance au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

Les données d'efficacité et de tolérance disponibles sont dans le périmètre précis de l'indication d'accès précoce revendiquée. Elles reposent sur les résultats d'une cohorte de l'étude de phase I/II

CHRYSLIS¹⁰ non comparative, multicentrique, d'escalade et d'expansion de dose étudiant l'amivantamab en monothérapie chez 114 patients présentant un CBNPC avancé avec une mutation EGFR par insertion dans l'exon 20 et précédemment traités par chimiothérapie à base de sels de platine.

A noter que le laboratoire a également fourni une étude de comparaison indirecte (étude CHENILLE) entre les données des 114 patients traités par amivantamab issus de l'étude CHRYSLIS et ceux d'une cohorte française traités au choix du médecin issus de la base ESME. Néanmoins, compte tenu des nombreuses limites méthodologiques qui ne permettent pas d'en tirer de conclusion ; les résultats ne seront pas décrits.

A la date du 25 mars 2022, 39 patients avaient été inclus dans l'ATU de cohorte amivantamab dans l'indication concernée par le présent avis. Les données disponibles sont présentées ci-dessous.

4.5.2.1 Efficacité

Etude de phase I/II CHRYSLIS

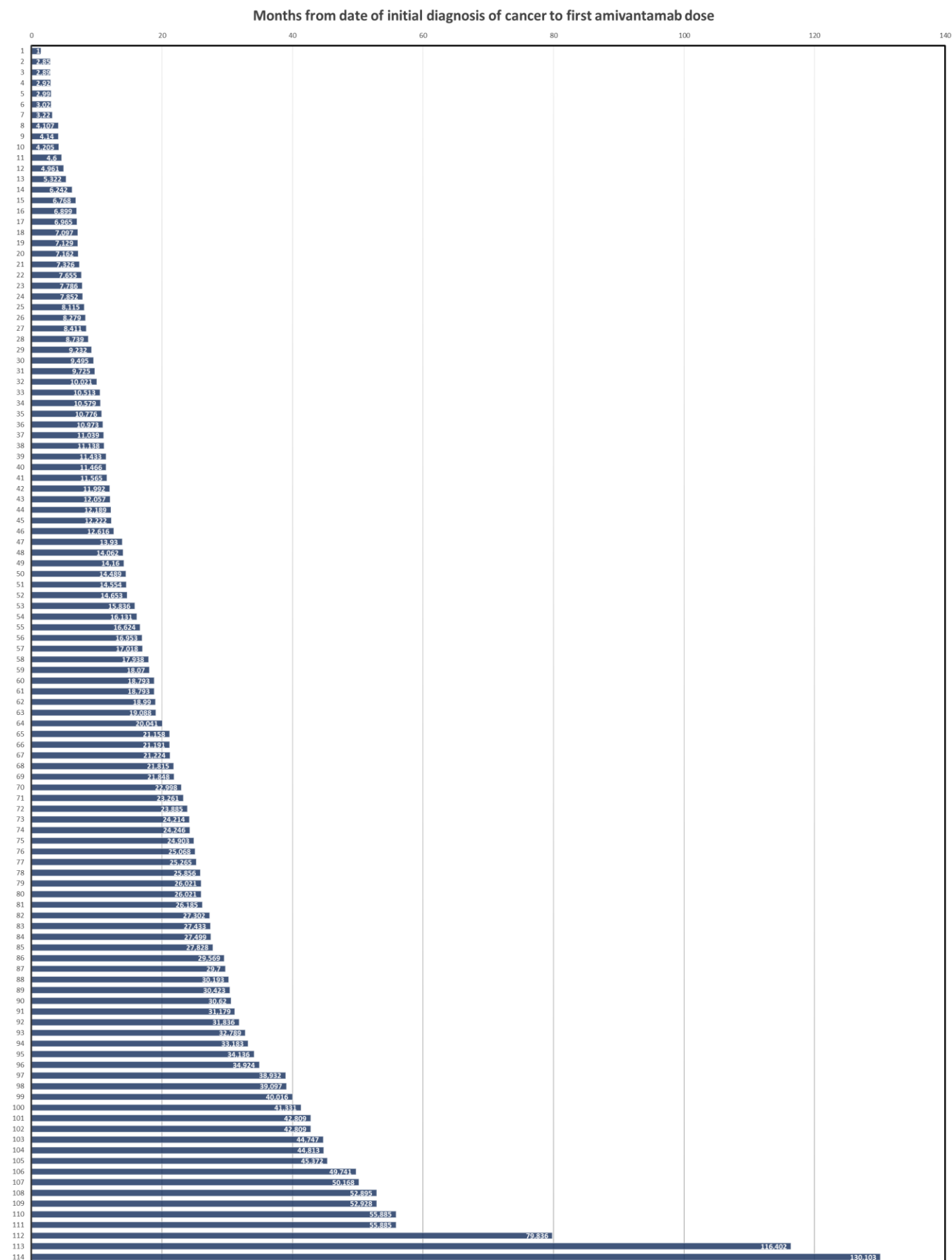
RYBREVANT (amivantamab) était administré par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 4 semaines, puis toutes les 2 semaines jusqu'à perte du bénéfice clinique ou apparition d'une toxicité inacceptable. Une prémédication par glucocorticoïdes IV, antihistaminiques et paracétamol était obligatoire afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse globale (ORR) évalué par l'investigateur. Les critères d'évaluation secondaires exploratoires incluaient la durée de réponse, la survie sans progression et la survie globale.

L'âge médian des 114 patients était de 62 ans, 42,1% étaient en 2^{ème} ligne après la chimiothérapie à base de sels de platine et 58% avaient reçues 2 lignes ou plus de traitements antérieurs (immunothérapies ou inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR). A l'inclusion, 29 % des patients présentaient un indice ECOG de 0 et 70 % un indice ECOG de 1 ; 57 % n'avaient jamais fumé et 25 % avaient des métastases cérébrales. Le nombre médian de lignes de traitement reçu auparavant était de 2, et le délai entre le diagnostic de maladie métastatique et le traitement de 15 mois de médiane (mais avec des extrêmes de 0,7mois à 116 mois. Le délai entre le diagnostic initial de CBNPC EGFR muté par insertion dans l'exon 20 et l'administration de la première dose d'amivantamab allait de 1 à 130 mois avec environ la moitié des patients de l'étude (50/114) concernés par un délai de plus de 20 mois (cf. Figure ci-dessous).

¹⁰ Keunchil Park et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSLIS Phase I Study. J Clin Oncol. 2021 Oct 20;39(30):3391-3402.

Figure 1 : délais entre la date de diagnostic initial de CBNPC EGFR muté par insertion dans l'exon 20 et l'administration de la première dose d'amivantamab pour chacun des 114 patients – étude CHRYSALIS



A la date de la dernière analyse (30 mars 2021 soit après un suivi médian de 12,5 mois), l'ORR évalué par l'investigateur (critère principal) a été de 36,8% (IC_{95%} : [28,0% ; 46,4%]) représenté uniquement par des réponses partielles. Les résultats selon un comité de revue indépendant (CRI) ont été cohérents (ORR de 43,0%).

Les résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires selon l'investigateur ont suggéré, à titre informatif et après un suivi médian de 12,5 mois, une durée médiane de réponse de 12,5 mois (IC_{95%} : [6,5 ; 16,1]), une médiane de survie sans progression de 6,9 mois (IC_{95%} : [5,6 ; 8,6]) et une médiane de survie globale de 22,8 mois (IC_{95%} : [17,5 ; NE]) (35% de décès et 65% de censures).

La qualité de vie n'a pas été évaluée au cours de l'étude.

Données de l'ATU de cohorte amivantamab

Entre le 30 juin 2021 et le 25 mars 2022, 39 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte dans l'indication concernée par le présent avis. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont les suivantes :

- l'âge médian à l'inclusion était de 67 ans [39 ;86],
- 66% des patients étaient des femmes (n=26),
- le poids moyen était de 64,9 kg et 82% des patients avaient un poids inférieur à 80 kg,
- 54% des patients étaient non-fumeurs (n=21), 41% des anciens fumeurs (n=16) et 5% fumeurs (n=2),
- 82% des patients ont été diagnostiqués au stade IV (n=32) et 12,8% au stade III (n=5) et tous les patients étaient au stade IV de la maladie à l'inclusion,
- concernant les localisations métastatiques principales, 69% des patients présentaient des métastases osseuses (n=27), 36% des métastases hépatiques (n=14) et 54% des métastases cérébrales (n=21),
- le score ECOG au démarrage était de 1 pour 72% des patients (n=28) et de 0 pour 23% des patients (n=9),
- la médiane pour le nombre de lignes antérieures avant le démarrage de l'amivantamab dans le cadre de l'ATU de cohorte était de 2, 46% des patients avaient reçu 3 lignes de traitement ou plus et 23 patients (59%) avaient reçu du mobocertinib, ITK anti-EGFR qui était disponible en ATU nominative.

Concernant les données de suivi, 29 visites de suivi ont été remplies : 20 à s5 (69%), 8 à s11 (28%) et 1 à s19 (3%). Un bénéfice clinique a été observé sur l'ensemble de ces visites. 5 arrêts de traitement ont été constatés dont 4 à la suite d'une progression de la maladie.

4.5.2.2 Tolérance

Etude de phase I/II CHRYSALIS

Les données présentées sont celles de l'analyse du 30 mars 2021 (suivi médian de 12,5 mois) concernant les patients présentant une mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, ayant reçu antérieurement une chimiothérapie à base de sels de platine et ayant reçu au moins une dose de traitement à la dose recommandée, soit 153 patients.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 20%) ont été les rashs cutanés (85,0%, associés à l'inhibition de l'EGFR) ; les réactions liées à la perfusion (63,4%) ; l'hypoalbuminémie (39,2%) et les œdèmes périphériques (22,9%) liés à l'inhibition du MET ; ainsi que les nausées (24,8%), la constipation (23,5%) et l'augmentation de l'ALAT (22,2%).

Des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement sont survenus chez 18 patients (11,8%). Pour 8 de ces patients, l'investigateur a considéré que les EI étaient liés à l'amivantamab et il s'agissait de 3 cas d'affections cutanées (toxicité pour les ongles, rash et nécrolyse épidermique toxique), d'une réaction liée à la perfusion, d'une stomatite et d'une hypoalbuminémie.

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été de 41,8%. Les EI de grade 3 ou 4 considérés comme liés au traitement par l'investigateur et survenus chez au moins 2% de patients ont été : le rash (3,9%), l'hypokaliémie (3,9%), la toxicité des ongles (3,3%), la diarrhée (3,3%), l'hypoalbuminémie (3,3%) et la réaction liée à la perfusion (2,6%).

Un total de 11 (7,2%) patients ont eu un EI de grade 5 (entraînant le décès). Il s'est agi de 2 insuffisances respiratoires, 2 dyspnées, une pneumonie, une infection à adénovirus, un sepsis pulmonaire, une inhalation, une pneumopathie d'inhalation, une détresse cardiorespiratoire et enfin une mort subite.

Des pneumopathies interstitielles diffuses sont survenues chez 6/153 patients (3,9%).

Données de l'ATU de cohorte amivantamab

A la date du 25 mars 2022, 14 des 39 patients (35%) avaient eu au moins un évènement indésirable. Sur l'ensemble des 38 EI rapportés au cours du traitement, 10 ont été graves.

Plan de gestion des risques (PGR, version 1.2 daté du 30 mars 2021)

Les réactions liées à la perfusion constituent un risque important identifié du PGR et les risques important potentiels inscrits sont l'hépatotoxicité, l'altération de la fertilité et la toxicité embryofœtale.

4.5.3 Plan de développement

L'étude de phase I/II CHRYSALIS est toujours en cours.

Aucune autre étude dans l'indication faisant l'objet de la présente demande n'est en cours ou prévue dans le programme d'études.

L'étude PAPILLON engagée dans le cadre de l'AMM conditionnelle de RYBREVANT (amivantamab) est en cours actuellement. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, comparative, en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité de l'**amivantamab associé à un traitement par carboplatine pemetrexed** versus carboplatine pemetrexed **en 1^{ère} ligne** chez les patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules avancé ou métastatique ayant une insertion dans l'exon 20 du gène de l'EGFR.

4.5.4 Conclusion

Au total, il convient de prendre en compte :

- le taux de réponse globale observé de 37% dans l'étude non comparative de phase I/II (CHRYSALIS) dans une indication validée par l'AMM conditionnelle en 2^{ème} ligne et plus de traitement du CBNPC avancé avec mutation activatrice de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 ;
- du plan de développement prévoyant une étude de phase III (PAPILLON) en 1^{ère} ligne de traitement en association à la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule ;
- les données de tolérance qui, bien que limitées en termes de recul et de nombre de patients exposés et montrant une fréquence élevée de réactions liées à la perfusion, laissent présager un profil de tolérance acceptable au vu de l'état de santé des patients à ce stade de la maladie ; malgré l'absence de données comparatives directes versus la chimiothérapie et le caractère purement descriptif des résultats issus d'analyses préliminaires réalisées avec un faible recul.

Critères présumant le caractère innovant

☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité

☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient

☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, RYBREVANT (amivantamab) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Malgré les traitements actuellement disponibles, au stade localement avancé ou métastatique, et spécifiquement en cas de mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, les cancers bronchiques non à petites cellules restent des maladies incurables de mauvais pronostic avec une médiane de survie globale d'environ 16 mois en première ligne de traitement. Le caractère invalidant de cette maladie a été corroboré par les associations de patients qui font état de l'altération de leur vie personnelle, sociale, affective ainsi que professionnelle.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les données actuellement disponibles du traitement en 2^{ème} ligne par chimiothérapie ont montré un apport thérapeutique très limité et une toxicité non négligeable et qu'on ne dispose pas d'évaluation spécifique de la chimiothérapie en cas de CBNPC EGFR muté par insertion dans l'exon 20.
- ➔ La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'environ la moitié des patients inclus dans l'étude CHRYSALIS étaient concernés par un délai entre le diagnostic initial de CBNPC EGFR muté par insertion dans l'exon 20 et l'administration de la première dose d'amivantamab de plus de 20 mois.
- ➔ Ce médicament, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la mutation EGFR par insertion dans l'exon 20 et que les résultats d'efficacité disponibles, bien que préliminaires, suggèrent un taux de réponse significatif. Toutefois, son apport thérapeutique ne peut être quantifié à l'égard de la prise en charge actuelle du fait de l'absence de comparaison directe (ou de comparaison indirecte avec un niveau de preuve acceptable).

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de RYBREVANT (amivantamab) dans l'indication « 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 ».

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.

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 1 ^{er} février 2022 Date d'examen et d'adoption : 20 avril 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contributions écrites de l'Association de l'Air ! et de l'association Patients en réseau)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion B/1 flacon de 7 mL. (CIP : 34009 550 861 7 8 ; UCD 7 : 9001945 ; UCD 13 : 3400890019453)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 9 décembre 2021 AMM conditionnelle (réévaluation annuelle). Engagement dans le cadre de l'AMM : dépôt des résultats de l'étude 61186372NSC3001 PAPILLON de phase III en première ligne du traitement du CBNPC avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20.
Conditions de prescription et de délivrance	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. L'AMM a été précédée d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 30 juin 2021 et démarrée le 3 septembre 2021 dans l'indication : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine. »
Classification ATC	L01FX18

RYBREVANT 350 mg,, 20 avril 2022

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