

Décision n°2024.0078/DC/SEM du 21 mars 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 21 mars 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 21 décembre 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 26 décembre 2023 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 21 février 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 28 février 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 23 février 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 13 mars 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 pémétrexed 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 ».

Le laboratoire JANSSEN CILAG 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 « en association au carboplatine et au pemetrexed en première ligne de traitement des 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 » étaient fortement présumées.

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

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante dès lors que le cancer bronchique représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme, et la deuxième chez la femme. Les mutations EGFR par insertion de l'exon 20 sont rares et représentent environ 10% des mutations EGFR, soit environ 1% des CBNPC. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patients peut être altérée durablement.
- S'agissant des patients de stade IIIA opérables, la chirurgie constitue un traitement approprié. Pour les patients autres, la commission considère qu'il n'existe pas de traitement approprié au regard du fait que l'association amivantamab + carboplatine + pémétrexed a démontré une supériorité en matière de survie

sans progression par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed, au travers d'une étude de phase III randomisée sans limite méthodologique majeure (la chimiothérapie à base de sels de platine étant le traitement de référence au moment de réalisation de l'étude).

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie rare, grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié, hormis pour les patients de stade IIIA opérables.
- Ce médicament est présumé innovant, hormis chez les patients de stade IIIA opérables car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients du fait de la supériorité démontrée dans une étude de phase III randomisée contrôlée de l'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed, en matière de survie sans progression évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST (HR stratifié=0,40 [IC95% : 0,30-0,53], estimation ponctuelle de la différence absolue des médianes de 4,7 mois). Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il apporte une réponse partielle à 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 hormis pour les patients de stade IIIA opérables.

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 (CIP : 3400955086178)

du laboratoire JANSSEN CILAG dans l'indication « en association au carboplatine et au pemetrexed 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, pour les patients non opérables. ».

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 21 mars 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 13 mars 2024

- Cancer du poumon
- Adulte

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « En association au carboplatine et au pemetrexed 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. Les patients de stade IIIA opérables ne doivent pas être éligibles à la chirurgie ».

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que le cancer bronchique représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme, et la deuxième chez la femme. Les mutations EGFR par insertion de l'exon 20 sont rares et représentent environ 10% des mutations EGFR, soit environ 1% des CBNPC. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patients peut être altérée durablement.

Pour les patients de stade IIIA éligibles à la chirurgie et opérables, la chirurgie constitue un traitement approprié.

Pour patients autres (y compris ceux de stade IIIA opérables mais non-éligibles à la chirurgie), du fait de la démonstration d'une supériorité de l'association amivantamab + carboplatine + pémétrexed, par rapport à l'association carboplatine + pémétrexed, en termes de survie sans progression, au travers d'une étude de phase 3 randomisée sans limites méthodologiques majeures, la Commission considère que les chimiothérapies ne sont pas des traitements appropriés.

Pour les patients de stade IIIA éligibles à la chirurgie et opérables, le traitement peut être différé.

Pour les patients autres, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante, pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

RYBREVANT (amivantamab) est présumé innovant, hormis chez les patients de stade IIIA éligibles à la chirurgie et opérables, car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients, du fait de la supériorité démontrée dans une étude de phase 3 randomisée contrôlée de l'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed, par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed, en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST (HR stratifié=0,40 [IC95% : 0,30-0,53], estimation ponctuelle de la différence absolue des médianes de 4,7 mois) ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il apporte une réponse partielle à un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité : étude PAPILLON	7
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Modification du parcours de soins	12
3.5 Programme d'études	12
4. Discussion	12
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	14
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	14
5.2 Absence de traitement approprié	14
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	14
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	14
5.5 Recommandations	15
6. Annexes	15

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 – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « 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 » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 23/02/2024) : « En association au carboplatine et au pemetrexed 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 ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	Amivantamab (L01FX18) RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion CIP : 34009 550 861 7 8 – Boîte de 1 flacon en verre de 7 mL
Laboratoire	JANSSEN-CILAG
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	RYBREVANT (amivantamab) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précision, se référer au RCP.
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 (amivantanab) 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	La CT a déjà évalué RYBREVANT (amivantamab) dans son autre indication (en 2 nd 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 SMR faible et un ASMR V (Avis du 05/04/2023)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 13 mars 2024.

- Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) : Association De l’Air.
- Expertise externe : Non

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 poumon¹.

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)².

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 durablement³.

Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l’homme et le 3^{ème} chez la femme parmi les tumeurs solides (plus de 52 000 nouveaux cas estimés par an en 2023)⁴. L’âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une majorité des diagnostics (70 à 80%) 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^{ème} rang chez la femme.

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).

¹ Cancer du poumon : points clés. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles>

² SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>

³ 3 INCa – Qualité de vie. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie>

⁴ 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-col-de-l-uterus/documents/article/incidence-des-principaux-cancers-en-france-metropolitaine-en-2023-et-tendances-depuis1990#:~:text=Des%20projections%20ont%20%C3%A9t%C3%A9%20%C3%A9alis%C3%A9es,estim%C3%A9%20%C3%A0%20433%20136%20cas>

Au stade localement avancé IIIA, plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être proposées, dépendant de la résécabilité de la tumeur et l'opérabilité du patient : chirurgie d'emblée puis chimiothérapie adjuvante ou chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie⁵.

Pour les patients non-résécables/opérables, la prise en charge repose sur :

- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR, notamment TAGRISSO (osimertinib). Bien que le libellé d'AMM ne le précise pas, la Commission a rappelé dans son avis que les patients ayant d'autres mutations/délétions que celles sur l'exon 19 ou 21 n'avaient pas été évalués.
- Pour les patients ayant une mutation EGFR par insertion dans l'exon 20 (et de ce fait une résistance aux ITK anti-EGFR), une chimiothérapie à base de sels de platine est recommandée.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

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

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Générique du cisplatine <i>Accord, Teva, Viatris</i>	Cancer bronchiques	-	-	-
Générique du carboplatine <i>Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Teva, Viatris</i>	Carcinome bronchique à petites cellules	-	-	-
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre et génériques : Accord, Arrow, Sandoz</i>	Cancer du poumon non à petites cellules avancé en monothérapie ou en association avec d'autres chimiothérapies	16/03/2016 (RI)	Important	-
GEMZAR (gemcitabine) <i>Pfizer et génériques : Accord, Arrow, Hikma, Hospira, Kabi, Mylan, Sandoz</i>	En association au cisplatine en 1 ^{ère} 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)	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie	-	-	-

⁵ AURA 2023. Disponible en ligne : https://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/CBNPC_2023_version2.pdf

<i>BMS et génériques : AHCL, Arrow, Hospira, Kabi, Viatrix, Sandoz</i>	potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée.			
ALIMTA (pémétrexed) <i>Lilly et génériques : Accord, EG, Ever Pharma, Kabi, Hospira, Stragen, Viatrix, Zentiva</i>	En association au cisplatine en 1 ^{ère} ligne du CNNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules, non épidermoïde
		16/03/2016 (RI)		Important

Le traitement suivant n'est pas considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- TAGRISSO (osimertinib) : bien que son libellé d'AMM n'exclue pas spécifiquement les patients ayant une mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, la Commission a rappelé dans la stratégie thérapeutique que ces derniers n'avaient pas été évalués dans l'étude FLAURA⁶. La Commission considère donc qu'il ne s'agit pas d'un CCP.

➔ Traitements non-médicamenteux

Au stade localement avancé IIIA, chez les patients résécables et opérables, la chirurgie (d'emblée puis chimiothérapie adjuvante ou précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante) est considérée comme un CCP non médicamenteux.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. 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 3 (PAPILLON). Le laboratoire a également fourni des données issues de l'étude de phase 1 CHRYSALIS. Cependant, compte tenu de leur caractère non-comparatif, et du faible niveau de preuve de ces données, ces dernières ne seront pas décrites.

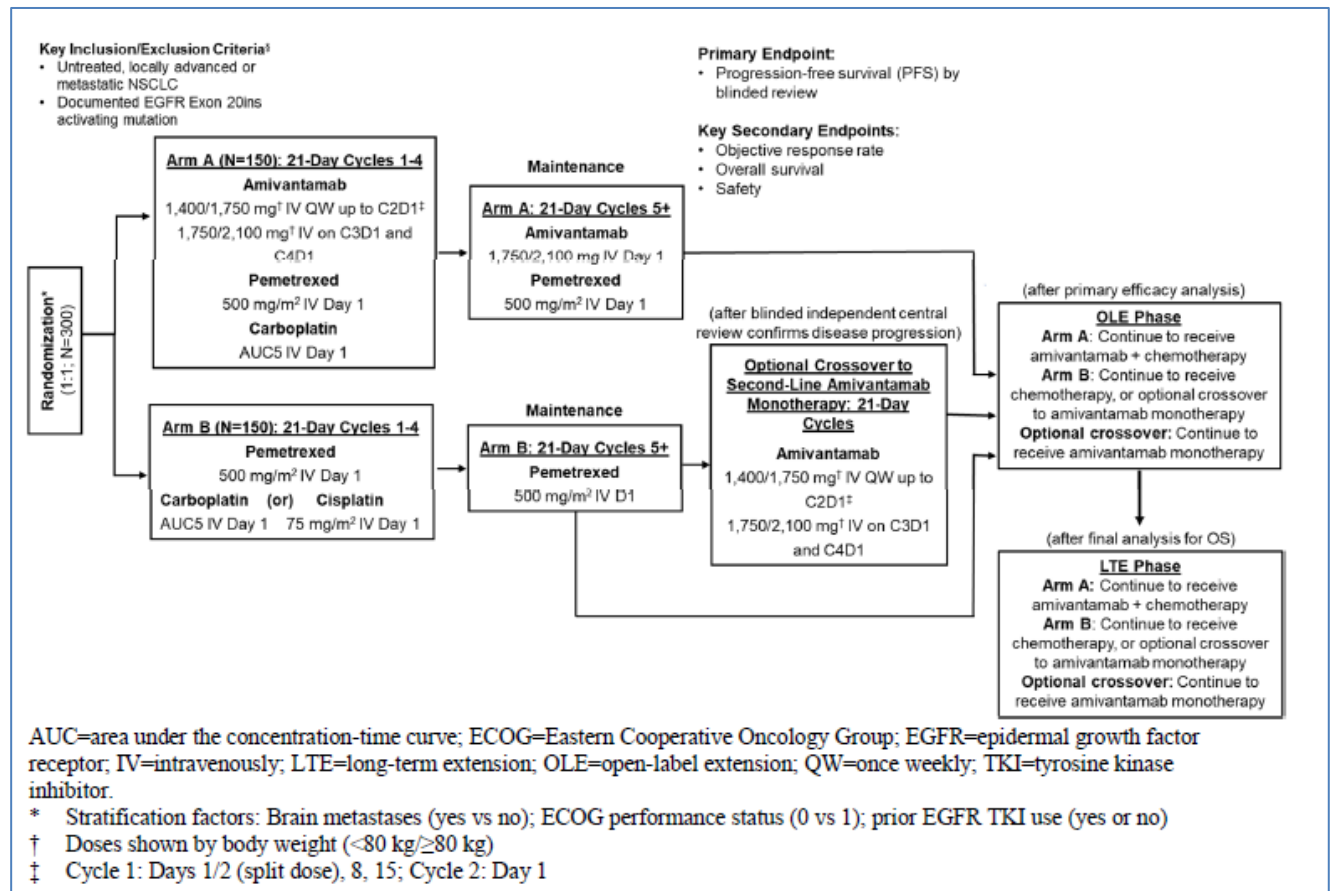
3.2 Synthèse des données d'efficacité : étude PAPILLON

Rappel des principaux éléments méthodologiques de l'étude

⁶ TAGRISSO – Avis de la CT du 20/03/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18220_TAGRISSO_PIC_EI_AvisDef_CT18220.pdf

Il s'agit d'une étude de phase 3, de supériorité, randomisée, en 2 groupes parallèles, en ouvert, ayant comparé l'association amivantamab + carboplatine + pémétrexed à l'association carboplatine + pémétrexed, chez des patients naïfs de traitement, ayant un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation EGFR par insertion dans l'exon 20.

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



Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les principaux critères d'inclusion de cette étude étaient :

- CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation EGFR par insertion dans l'exon 20 ;
- Histologie non-épidermoïde ;
- ECOG 0 ou 1 ;

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Patient ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur au stade localement avancé ou métastatique ;
- Les chimiothérapies adjuvantes ou néoadjuvantes antérieures étaient autorisées si terminées au moins 12 mois avant l'inclusion ;
- Un traitement antérieur par ITK anti-EGFR était autorisé s'il avait été administré durant moins de 8 semaines + absence de réponse radiologique ;
- Un traitement antérieur par ITK ciblant l'insertion dans l'exon 20 (TAK788 ou poziotinib) n'était pas autorisé ;

Traitements reçus

La randomisation a été stratifiée sur le stade ECOG (0/1), l'antécédent de métastases cérébrales (oui/non) et l'utilisation ultérieure d'ITK anti-EGFR (oui/non).

Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :

- Groupe expérimental : association amivantamab + carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles, puis une maintenance par amivantamab + pémétrexed ;
- Groupe contrôle : association carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles, puis une maintenance par pémétrexed ;

La posologie de chimiothérapie (pémétrexed 500 mg/m² et carboplatine AUC 5) 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 non-compliance.

Switch

Les patients randomisés dans le groupe contrôle avait la possibilité de recevoir l'amivantamab en monothérapie après progression confirmée par le comité indépendant. Pour rappel, l'amivantamab en monothérapie possède une AMM dans cette situation : « après échec d'un traitement à base de sels de platine ».

Critères de jugement avec prise en compte de la multiplicité des analyses

La multiplicité des analyses pour les critères de jugement a été prise en compte à l'aide d'une séquence hiérarchique définie a priori. Afin de maintenir un risque α à 5%, les critères suivants étaient testés de manière séquentielle :

1. Survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant en aveugle du groupe de traitement : définie par le délai entre la randomisation et la survenue d'une progression ou du décès toutes causes selon les critères RECIST 1.1 (critère de jugement principal)
2. Taux de réponse objective évaluée par un comité de relecture indépendant en aveugle du groupe de traitement : défini par la proportion de patients ayant eu une réponse complète ou partielle selon les critères RECIST 1.1
3. Survie globale : définie par le délai entre la randomisation et la survenue du décès toutes causes

En cas de non-significativité statistique d'un critère, la séquence hiérarchique devait être stoppée.

Concernant la survie sans progression, il convient de souligner que les patients ayant une progression confirmée ou un décès après avoir manqué 2 évaluations (ou plus) étaient censurés à la date de dernière évaluation sans progression/décès. Il s'agit de censures informatives pouvant remettre en cause la validité d'une telle modélisation. A noter que l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux n'était pas un motif de censure.

Critères de jugement sans prise en compte de la multiplicité des analyses

Les autres critères de jugement (y compris la qualité de vie) n'ont pas été analysés en tenant compte de la multiplicité des analyses et sont donc considérés comme purement exploratoires.

Analyses intermédiaires

Une analyse intermédiaire de la survie globale a été planifiée a priori, lors de l'analyse de la survie sans progression. Afin de maintenir un risque α à 5%, le seuil pour cette analyse a été calculé en utilisant l'approche d'O'Brien et Fleming.

L'analyse finale de survie globale devrait être réalisée à la survenue de 210 décès, avec un seuil de 0,0498.

Principaux résultats de l'étude

Population incluse

Au total, 153 patients ont été randomisés dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et 155 patients dans le groupe carboplatine + pémétréxed (calcul du NSN : environ 150 patients par groupe).

L'âge médian des patients était de 62 ans (min-max : 27-92). La majorité des patients étaient des femmes (58%), stade ECOG 1 (65%), non-fumeurs (58%).

La majorité des patients ne présentait pas de métastases cérébrales à l'inclusion (77%) et n'avait jamais reçu d'ITK anti-EGFR auparavant (99%). L'histologie majoritaire était l'adénocarcinome (99%). La majorité des patients avait été diagnostiqué au stade métastatique (84%). Le délai médian depuis le diagnostic était de 1,8 mois (min-max : 0,5-95,9). Peu de patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante auparavant (7%). Près de 35% des patients avaient reçu une radiothérapie auparavant.

Résultats sur les critères hiérarchisés

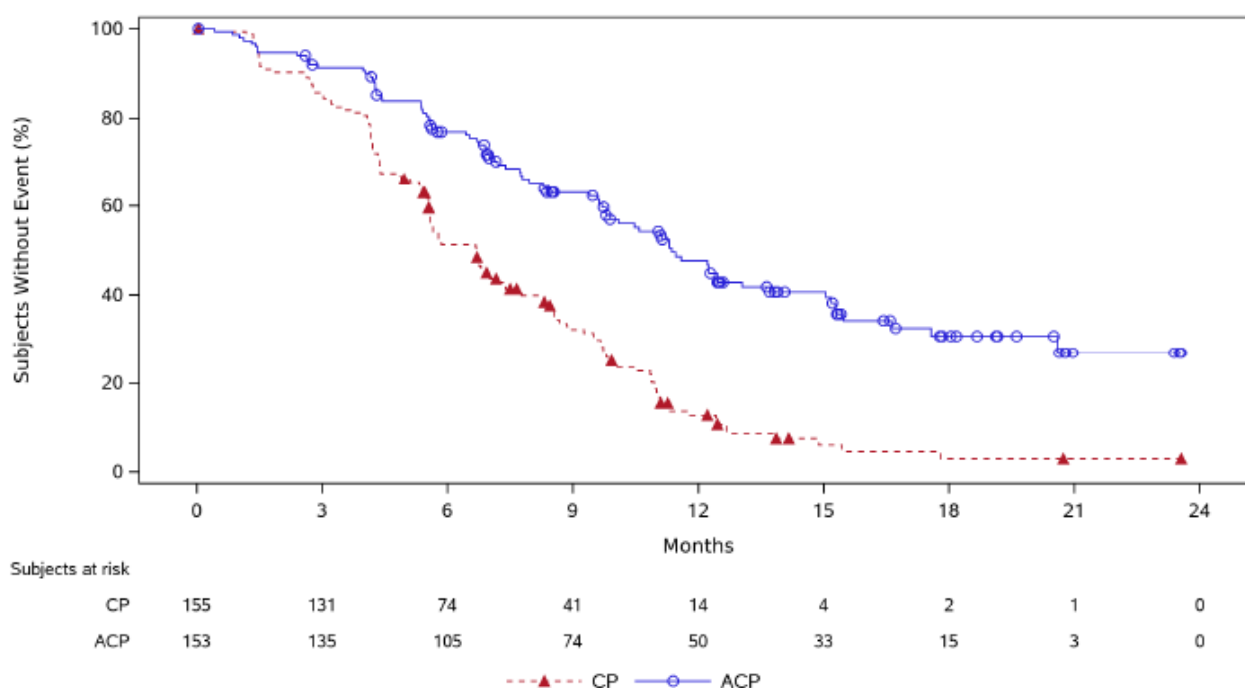
– Critère de jugement principal : survie sans progression évaluée par un comité indépendant en aveugle du groupe de traitement

L'analyse du critère de jugement principal a été effectuée sur les données du 03/05/2023 après la survenue de 216 événements. Selon le plan d'analyse statistique, cette analyse devait être effectuée après la survenue d'environ 200 événements.

Au 03/05/2023, la durée médiane de suivi était de 14,6 mois (min-max : 0,3-27,0) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et de 15,5 mois (min-max : 0,4-26,9) 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 comité indépendant : $HR_{\text{stratifié}}=0,40$ [IC95% : 0,30-0,53], $p<0,0001$. La médiane de survie sans progression a été de 11,4 mois (IC95% : 9,8-13,7) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed versus 6,7 mois (IC95% : 5,6-7,3) dans le groupe carboplatine + pémétréxed, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 4,7 mois.

A noter que les événements étaient pour la majorité des progressions (75/84 dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed, et 126/132 dans le groupe carboplatine + pémétréxed). La majorité des censures étaient dues à la date de cut-off (60/69 censures dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed, et 20/23 dans le groupe carboplatine + pémétréxed).



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

L'analyse de sensibilité ne censurant pas les progressions/décès survenus après avoir manqué 2 évaluations ou plus a suggéré des résultats similaires : HR=0,40 [IC95% : 0,30-0,53].

– **Critère de jugement secondaire hiérarchisé : taux de réponse objective évaluée par un comité indépendant en aveugle du groupe de traitement**

Conformément à la séquence hiérarchique définie a priori, ce critère a ensuite été formellement testé.

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 : 73% (IC95% : 65-80) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed versus 47% (IC95% : 39-56) dans le groupe carboplatine + pémétréxed, $OR_{\text{stratifié}}=2,9$ [IC95% : 1,8-4,8], $p<0,0001$. Il s'agissait majoritairement de réponses partielles (respectivement 69% et 45%).

– **Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale**

Conformément au protocole, l'analyse intermédiaire de survie globale a été réalisée sur le même gel de données, avec un suivi médian de 14,9 mois. Au total, 70 décès ont été rapportés.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en termes de survie globale : HR = 0,68 [IC95% : 0,42-1,09] ($p=NS$).

L'analyse finale est planifiée après la survenue de 210 décès.

Autres critères de jugement

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères sont considérés comme exploratoires et ne seront par conséquent pas décrits dans cet avis.

Switch

Parmi les 155 patients du groupe carboplatine + pémétréxed, 65 (42%) d'entre eux ont reçu l'amivantamab en monothérapie après progression.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PAPILLON à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30 et PROMIS-PF. **Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses et de la réalisation en ouvert de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats qui ne seront pas décrits.**

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance sont issues de l'étude PAPILLON. La population de tolérance était composée de 151 patients dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et 155 patients dans le groupe carboplatine + pémétréxed. Au 03/05/2023, la durée médiane de traitement a été de 9,3 mois (min-max : 0,1-26,9) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et de 6,7 mois (min-max : 0,0-25,3) dans le groupe carboplatine + pémétréxed.

La proportion d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 a été de 76% dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et 54% dans le groupe carboplatine + pémétréxed. La fréquence d'EI graves a été de 37% dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et 31% dans le groupe carboplatine + pémétréxed. La proportion d'EI conduisant à une interruption définitive d'au moins un traitement a été de 24% dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et 10% dans le groupe carboplatine + pémétréxed. La fréquence d'EI conduisant au décès a été de 5% dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et 3% dans le groupe carboplatine + pémétréxed.

Les EI d'intérêts suivants ont été rapportés :

- Rash : 89% (amivantamab + carboplatine + pémétréxed) et 3% (carboplatine + pémétréxed).
- Réactions liées à la perfusion : 42% (amivantamab + carboplatine + pémétréxed) et 1% (carboplatine + pémétréxed).
- Pneumonie/pneumopathie interstitielle : 3% (amivantamab + carboplatine + pémétréxed) et 0% (carboplatine + pémétréxed).

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 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 a démontré sa supériorité par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed dans une étude randomisée, en ouvert conduite chez 308 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation

EGFR par insertion dans l'exon 20, n'ayant reçu aucun traitement au stade avancé et métastatique, sur :

- la survie sans progression évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST 1.1 : $HR_{\text{stratifié}}=0,40$ [IC95% : 0,30-0,53], $p<0,0001$. L'estimation ponctuelle de la différence absolue des médianes a été de 4,7 mois.
- le taux de réponse objective évaluée par un comité indépendant.

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

- le taux de réponse objective n'est pas un critère de jugement pertinent dans ce contexte ;
- l'absence de données sur les métastases cérébrales (que ce soit les métastases présentes au diagnostic initial ou celles survenant de manière secondaire), et ce pour un produit ayant un faible passage de la barrière hémato-méningée ;
- l'absence de différence mise en évidence sur la survie globale, en l'état actuel des données ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie ;
- Le profil de tolérance de l'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed, marqué par une fréquence plus élevée d'effets indésirables (EI) de grades ≥ 3 (76% et 54% respectivement), et d'EI conduisant à l'interruption définitive du traitement, ainsi que par la survenue d'un rash chez près de 90% des patients, de réactions liées à la perfusion chez près de 40% des patients et de pneumopathie interstitielle/pneumonie chez 3% des patients ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de RYBREVANT (amivantamab) sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour 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, rare et invalidante dès lors que :

- le cancer bronchique est classé au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme ;
- les mutations de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 sont rares et représentent environ 10 % des mutations EGFR, soit environ 1 % des CBNPC⁷ ;
- comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée.

5.2 Absence de traitement approprié

Pour les patients de stade IIIA éligibles à la chirurgie et opérables, la chirurgie constitue un traitement approprié.

Pour les patients autres (y compris ceux de stade IIIA opérables mais non-éligibles à la chirurgie), du fait de la démonstration d'une supériorité de l'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed, par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed, en termes de survie sans progression, au travers d'une étude de phase 3 randomisée sans limite méthodologiques majeures, la Commission considère que les chimiothérapies ne sont pas des traitements appropriés.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Pour les patients de stade IIIA éligibles à la chirurgie et opérables, le traitement peut être différé. Pour les patients autres, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il s'agit d'une maladie grave et invalidante, pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

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

Ce médicament est présumé innovant, hormis chez les patients de stade IIIA éligibles à la chirurgie et opérables, car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients, du fait de la supériorité démontrée dans une étude de phase 3 randomisée

⁷ RYBREVANT – Avis de la CT du 05/04/2023. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20128_RYBREVANT_PIC_REEV_AvisDef_CT20128%20.pdf

contrôlée de l'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed, par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed, en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST ($HR_{\text{stratifié}}=0,40$ [IC95% : 0,30-0,53], estimation ponctuelle de la différence absolue des médianes de 4,7 mois) ;

- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il apporte une réponse partielle à un besoin médical insuffisamment couvert

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de RYBREVANT (amivantamab) dans le périmètre restreint suivant « en association au carboplatine et au 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. Les patients de stade IIIA opérables ne doivent pas être éligibles à la chirurgie ».

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 de 1 an.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

6. Annexes

RYBREVANT 350 mg, 13 mars 2024

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