

Décision n° 2025.0194/DC/SEM du 24 juillet 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité RYBREVANT (amivantamab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 24 juillet 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2024.0186 du 11 juillet 2024 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité RYBREVANT (amivantamab) le 22 août 2024 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire JANSSEN CILAG reçue le 11 avril 2025 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 24 avril 2025 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 9 juillet 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 11 juillet 2025 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, adressée le 24 avril 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 16 juillet 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 11 juillet 2024 à la spécialité RYBREVANT (amivantamab) du laboratoire JANSSEN CILAG dans l'indication « en association au carboplatine et au pémétrexed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de troisième génération. » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 24 juillet 2025.

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****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 16 juillet 2025**

- Cancer bronchique non à petites cellules
- Adulte

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de RYBREVANT (amivantamab) 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 ».

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Rappel des données évaluées par la Commission (avis CT du 26 juin 2024)	5
3.2	Nouvelles données disponibles dans le cadre du renouvellement d'AP	6
3.3	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	7
4.	Discussion	9
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	9
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	9
5.2	Absence de traitement approprié	10
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	10
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	10
5.5	Recommandations	10

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	amivantamab (L01FX18) RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 7 mL (CIP : 34009 550 861 7 8)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 11/07/2024¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique 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. » Elle a été modifiée en autorisation d'accès précoce post-AMM en date du 11 février 2025 dans la même indication. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. En date du 26 mars 2025, la CT a rendu un avis favorable² au remboursement dans une indication plus large, chez les patients en échec d'un précédent traitement par un ITK de l'EGFR, à savoir 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. », et lui a octroyé un SMR important et une ASMR mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie par carboplatine et pémétréxed.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 9 décembre 2021 – Date des rectificatifs et teneur : extension d'indication faisant l'objet du présent avis (22/08/2024) – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence et décision Collège relatifs à la demande d'autorisation d'accès précoce de RYBREVANT (amivantamab) en date du 11 juillet 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-07/rybrevant_dc_avis_ct-ap346.pdf

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de RYBREVANT (amivantamab) en date du 26 mars 2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21090_RYBREVANT_exon19_21_PIC_EI_AvisDef_CT21090.pdf

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
	Statut particulier – Accès précoce pré-AMM (11/07/2024) modifiée en accès précoce post-AMM (11/02/2025)
Posologie dans l'indication évaluée	Quatre à 6 flacons selon le poids, toutes les semaines pendant les semaines 1 à 4, puis toutes les 3 semaines à partir de la semaine 7. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps bispécifique anti-EGFR-MET.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aux Etats-Unis : la FDA a octroyé une AMM le 19/09/2024 dans l'indication suivante : « in combination with carboplatin and pemetrexed for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations, whose disease has progressed on or after treatment with an EGFR tyrosine kinase inhibitor ». – En Europe : RYBREVANT (amivantamab) est en cours d'évaluation pour la prise en charge au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. Il est pris en charge en Allemagne et au Luxembourg dans l'indication de l'AMM faisant l'objet de la demande.
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. » – « en association au carboplatine et au pémétrexed, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20. » – « en association au lazertinib, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21. »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 16 juillet 2025. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, deux nouvelles associations ont obtenu une AMM en traitement de première ligne du 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 :

- **l'association TAGRISSO (osimertinib) + chimiothérapie** à base de sels de platine et de pémétrexed : toutefois, cette association n'a pas été évaluée par la Commission de la Transparence (CT) à ce jour.

- l'association **RYBREVANT (amivantamab) + LAZCLUZE (lazertinib)** a fait l'objet d'un refus d'autorisation d'accès précoce post-AMM³. Dans le cadre de son évaluation pour la prise en charge de droit commun, cette association s'est vu attribuer un SMR modéré et une ASMR IV⁴ par rapport à TAGRISSO (osimertinib) en monothérapie. Cette association n'est pas inscrite sur la liste des spécialités agréées aux collectivités à la date de rédaction de cet avis.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Rappel des données évaluées par la Commission (avis CT du 26 juin 2024)

Pour rappel, la demande initiale d'autorisation d'accès précoce a reposé sur les résultats de l'étude MARIPOSA-2, de phase III, de supériorité, randomisée, en 3 groupes parallèles, en ouvert, multicentrique, ayant comparé les associations amivantamab + carboplatine + pémétrexed ($\pm$ lazertinib) à l'association carboplatine + pémétrexed.

L'étude a inclus 263 patients dans le groupe carboplatine + pémétrexed (CP) et 131 patients dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétrexed (ACP) ; le groupe amivantamab + carboplatine + pémétrexed + lazertinib n'étant pas concerné par la présente indication.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP), évaluée par un comité de relecture indépendant (CRI) en aveugle. Les critères de jugement secondaires, avec contrôle du risque alpha, étaient :

- le taux de réponse objective (TRO), également évalué par un CRI en aveugle,
- et la survie globale (SG).

Survie sans progression (SSP) :

L'association amivantamab + carboplatine + pémétrexed **a démontré sa supériorité** par rapport à l'association carboplatine + pémétrexed sur la SSP évaluée par un CRI (critère de jugement principal), avec :

- un HR = 0,48 (IC95% = [0,36 ; 0,64] ; $p < 0,0001$) ;
- une médiane de SSP de 6,3 mois (IC95% = [5,55 ; 8,41]) dans le groupe ACP et de 4,2 mois (IC95% = [4,04 ; 4,44]) dans le groupe CP, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 2,11 mois.

Taux de réponse objective (TRO) :

L'association amivantamab + carboplatine + pémétrexed **a démontré sa supériorité** par rapport à l'association carboplatine + pémétrexed sur le TRO évalué par un CRI, avec :

- un OR = 3,10 (IC95% = [2,00 ; 4,80] ; $p < 0,0001$) ;
- un TRO de 63,8 % (IC95% = [55,0 ; 72,1]) dans le ACP et de 36,2 % (IC95% = [30,3 ; 42,3]) dans le groupe CP, il s'agissait majoritairement de réponses partielles (respectivement 62,3 % et 35,8 %).

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence et décision Collège relatifs à la demande d'autorisation d'accès précoce de l'association de RYBREVANT (amivantamab) et LAZCLUZE (lazertinib) en date du 19 juin 2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-06/rybrevant-lazcluze_decision_et_avisct_ap478.pdf

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de RYBREVANT (amivantamab) et d'inscription de LAZCLUZE (lazertinib), en date du 16 juillet 2025.

Survie globale (SG) :

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe ACP et le groupe CP lors de la première et seconde analyse intermédiaire de la SG (HR = 0,73 ; IC95% : [0,54 – 0,99] ; p = 0,0386 > seuil de signification retenu pour cette analyse). A noter que l'avis initial du 11 juillet 2024¹ concernant la première demande d'autorisation d'accès précoce mentionnait à tort une différence significative en termes de survie globale.

L'analyse finale de la survie globale est attendue courant 2025.

3.2 Nouvelles données disponibles dans le cadre du renouvellement d'AP

Aucune nouvelle donnée issue de l'étude MARIPOSA-2 ayant appuyé la demande initiale d'autorisation d'accès précoce, n'est disponible dans le cadre de ce renouvellement.

Les nouvelles données fournies à l'appui de cette demande de renouvellement consistent en les résultats des études SKIPPirr et COCOON, portant sur la tolérance et la prévention d'événements indésirables.

Etude SKIPPirr⁵

Il s'agit d'une étude de phase II, dont l'objectif était d'évaluer quatre stratégies prophylactiques visant à réduire l'incidence des réactions liées à la perfusion associées à la formulation intraveineuse d'amivantamab chez des patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutation du gène de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, après progression sous osimertinib et une chimiothérapie à base de sels de platine.

Dans l'analyse *per-protocol*, parmi les 40 patients ayant reçu une prophylaxie par dexaméthasone 8 mg deux fois par jour, 22,5 % ont présenté une réaction liée à la perfusion (et 58,5 % dans l'étude MARIPOSA-2).

Etude COCOON⁶

Il s'agit d'une étude de phase II, randomisée en ouvert, ayant évalué l'impact d'une prise en charge dermatologique renforcée par rapport à une prise en charge standard des événements indésirables dermatologiques chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation du gène de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, traités par amivantamab IV + lazertinib en première ligne.

La prise en charge dermatologique renforcée inclut :

- un traitement prophylactique par un antibiotique oral deux fois par jour (doxycycline ou minocycline 100 mg) dès le Jour 1 et pendant les 12 premières semaines de traitement, suivi de l'application d'une lotion antibiotique topique sur le cuir chevelu (par exemple clindamycine à 1%) pour les 9 mois de traitement suivants.

⁵ Paz-Ares LG, Spira AI, Han JY, Shih JY, Mascaux C, Roy UB, et al. 1269P Preventing infusion-related reactions with intravenous amivantamab: Updated results from SKIPPirr, a phase II study. Ann Oncol. 1 sept 2024;35:S812.

⁶ Enhanced Dermatological Care to Reduce Rash and Paronychia in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated First-line With Amivantamab Plus Lazertinib (COCOON). Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06120140?term=COCOON&intr=Amivantamab&checkSpell=false&rank=1>

- une crème hydratante non comédogène pour le visage et l'ensemble du corps (sauf le cuir chevelu).
- une solution de chlorhexidine pour le lavage des mains et des pieds à utiliser dès le premier jour et poursuivi pendant les 12 premiers mois du traitement.

Le critère de jugement principal était l'incidence des événements indésirables (EI) dermatologiques d'intérêt de grades ≥ 2 au cours des 12 premières semaines après l'instauration du traitement par amivantamab IV + lazertinib.

Au moment de l'analyse intermédiaire, une réduction statistiquement significative de l'incidence des EI dermatologiques d'intérêt de grade ≥ 2 au cours des 12 premières semaines a été démontrée avec une prise en charge dermatologique renforcée (38,6%) par rapport à une prise en charge dermatologique standard (76,5%) : OR = 0,19 (IC95% = [0,09 ; 0,40], $p < 0,0001$).

3.3 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 11/07/2024 (date d'octroi de l'AAP) au 11/02/2025 (date du gel de base), l'accès précoce ayant démarré le 02/09/2024.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible est estimée entre 784 et 896 patients. Cette population est plus large que celle visée par la présente demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce : elle inclut les patients en échec d'un ITK de l'EGFR, toutes générations confondues (indication de l'AMM) et non uniquement les patients en échec d'un ITK de l'EGFR de 3 ^e génération (indication concernée par la présente autorisation d'accès précoce).
Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande : 288 patients, dont 264 (91,7 %) répondaient aux critères d'éligibilité définis dans le PUT-RD et ont été acceptées – la fiche d'initiation : 100 patients ont été exposés au traitement – au moins une fiche de suivi : 62 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Parmi les patients exposés au traitement, 22 (22 %) ont arrêté définitivement le traitement, dont 9 patients sont décédés.
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	– nombre de patients toujours sous traitement : 78 patients

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient l'âge, le sexe, le poids, le statut tabagique, le statut ECOG, l'ancienneté du diagnostic initial, le sous-type de CBNPC au diagnostic initial, le stade du CBNPC au diagnostic initial, le stade du CBNPC à l'inclusion, le nombre de lignes de traitement antérieures au stade métastatique, la localisation des métastases, le type de mutation EGFR identifiée initialement, le type de mutation identifiée après progression sous la dernière ligne de traitement et l'inspection ou non de la peau et des téguments avant l'initiation du traitement.

Sur la période analysée, les caractéristiques des 264 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été acceptée sont les suivantes : l'âge moyen était de 62,7 ans, 65,2 % étaient des femmes, 29,2 % étaient des anciens fumeurs ou des fumeurs actuels, la majorité avait un statut ECOG 0 (62,5 %) ou 1 (29,2 %), 97,7 % avaient un CBNPC de type adénocarcinome, 95,1% avaient un stade III ou IV au diagnostic et tous les patients avaient un statut III ou IV à l'inclusion, 62,5 % des patients avaient une délétion dans l'exon 19 du gène EGFR et 37,5 % avaient une substitution L858R. Une peau hydratée et/ou des téguments normaux étaient rapportés chez 74,2% des patients à l'inclusion.

Quant à l'histoire de la maladie, le délai moyen entre le diagnostic et l'inclusion était de 2,81 ans. Les patients avaient reçu en moyenne 1,8 traitement antérieur au stade avancé ou métastatique, dont une première ligne par osimertinib pour 87,8 % des patients.

Les prescripteurs étaient des spécialistes en oncologie pour 64,2 % d'entre eux et 35,8% avaient une compétence en cancérologie.

Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans :

- des centres privés : 30,7 % des prescripteurs ;
- des centres hospitaliers généraux (CHG) : 29,8 % des prescripteurs ;
- des centres hospitaliers universitaires (CHU) : 27,2 % des prescripteurs ;
- des Centre de Lutte contre le Cancer (CLCC) : 12,3 % des prescripteurs.

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient les doses administrées ainsi que les modifications, les interruptions et les arrêts définitifs de traitement par amivantamab, carboplatine ou pémétrédex.

A l'instauration du traitement :

- chez les 91 patients de moins de 80 kg, 83,5 % ont reçu une dose de 1400 mg, soit la dose préconisée par le RCP de RYBREVANT dans cette indication. Parmi les autres patients : 11,0 % (n = 10) ont reçu une dose de 350 mg, 3 patients (3,3 %) ont reçu 1750 mg et 1 patient (1,1 %) a reçu une dose de 1050 mg.
- chez les 9 patients de plus de 80 kg, 3 ont reçu une dose de 1750 mg, soit la dose préconisée par le RCP de RYBREVANT dans cette indication, tandis que 1 patient a reçu une dose de 350 mg, 1 patient une dose de 1050 mg et un patient une dose de 1400 mg.

Les raisons pour lesquelles d'autres dosages ont été administrés étaient le choix du prescripteur, des événements indésirables ou des situations particulières.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient le temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès, la survie globale et la qualité de vie.

Après une durée de suivi médiane de 1,5 mois (intervalle : 0,1 ; 3,9) :

- ➔ Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès : 22 patients (22,0% des patients exposés) ont arrêté définitivement le traitement par RYBREVANT, dont neuf patients sont décédés. La médiane de temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès n'a pas été atteinte.
- ➔ Survie globale : durant la période couverte par le rapport, 9 décès ont été rapportés parmi les patients exposés (9,0%). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte.
- ➔ La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire EORTC-QLQ-C30⁷ : compte tenu du nombre limité de questionnaires reçus (seulement 18 questionnaires avant l'instauration, 11 à la semaine 4, 10 à la semaine 7 et 3 à la semaine 13), les données de qualité de vie disponibles ne sont pas interprétables à ce stade.

⁷ European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 items

Profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment déclarés (reçues de la plateforme de l'accès précoce, des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou directement par le laboratoire) ont été :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 37 cas ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : 18 cas ;
- Affections hématologiques et du système lymphatique : 12 cas, dont 6 cas de neutropénies et 3 cas de thrombopénie ;
- Réaction liée à la perfusion : 9 cas.

Au total :

- 50 effets indésirables ont conduit à l'interruption ou à l'arrêt du traitement (temporaire ou définitif, sans aucune distinction possible) ;
- 5 effets indésirables ont conduit à une réduction de dose ;
- 10 cas avec une issue fatale ont été rapportés⁸ :
 - 5 dus à la progression de la maladie,
 - 3 de cause non spécifiée,
 - et 3 dus à un effet indésirable grave.

Un signal d'ulcère cutané a été identifié après la date de gel du PBRER (*late-breaking information*). Le signal a été confirmé et l'ulcère cutané sera ajouté à la liste des effets indésirables figurant dans l'information produit.

4. Discussion

sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 11/07/2024¹).

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.

⁸ dont un cas avec une issue fatale ayant 2 causes de décès rapportées : une progression de la maladie et un effet indésirable grave.

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 puisqu'il s'agit d'une 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 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), sans différence significative en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
- 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 de 3^e génération ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de 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 le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

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 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

RYBREVANT 350 mg,, 16 juillet 2025
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr