



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 JUIN 2022

amivantamab
RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement 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.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En l'absence de thérapie ciblée (tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR ou les immunothérapies) disposant d'une efficacité satisfaisante dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade avancé en présence d'une mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, un protocole à base de sels de platine est recommandé et le plus souvent utilisé en première ligne de traitement.

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 l'amivantamab, le mobocertinib ou le poziotinib, disponibles en accès compassionnel en France, ou vers un essai clinique. La chimiothérapie (en monothérapie ou en association) peut aussi être proposée et figure dans les recommandations bien que son efficacité soit très limitée en 2^{ème} ligne du CBNPC avancé (taux de réponse de 8% à 12% et survie sans progression de 2 à 4 mois) et associée

à une toxicité significative et un impact négatif sur la qualité de vie des patients. 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.

Place du médicament

Prenant en compte :

- l'impossibilité de déterminer la quantité d'effet de ce traitement du fait de l'absence de comparaison directe et la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique disponible avec une méthodologie robuste était possible,
- les données préliminaires disponibles issues d'une cohorte de l'étude de phase I/II non comparative CHRYSALIS dans laquelle un taux de réponse modeste a été rapporté (taux de réponse globale de 36,8% ; IC95% : [28,0 ; 46,4]) sur un nombre de patients (n=114) et une durée de suivi (médiane de 12,5 mois) limités, avec de plus une fraction de patients inclus ayant une maladie moins agressive, voire indolente ;

la Commission de la Transparence considère qu'à ce jour, RYBREVANT (amivantamab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	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.
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet
ISP	RYBREVANT (amivantamab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte : - l'impossibilité de déterminer la quantité d'effet de ce traitement du fait de l'absence de comparaison directe et la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique disponible avec une méthodologie robuste était possible, - les données préliminaires disponibles issues d'une cohorte de l'étude de phase I/II non comparative CHRYSALIS dans laquelle un taux de réponse modeste a été rapporté (taux de réponse globale de 36,8% ; IC_{95%} : [28,0 ; 46,4]) sur un nombre de patients (n=114) et une durée de suivi (médiane de 12,5 mois) limités, avec de plus une fraction de patients inclus ayant une maladie moins agressive, voire indolente ; la Commission de la Transparence considère qu'à ce jour, RYBREVANT (amivantamab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle.
Population cible	Sans objet

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de RYBREVANT (amivantamab) 350 mg, solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 ».

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, visant à empêcher 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 autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle dans cette indication le 9 décembre 2021. Elle a été conditionnée au dépôt des résultats de l'étude de phase III PAPILLON évaluant l'amivantamab en association à la chimiothérapie 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 France, l'amivantamab a fait l'objet 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 mai 2021.

A noter que deux inhibiteurs de tyrosine kinase spécifiquement développés pour le traitement du CBNPC avec mutation par insertion dans l'exon 20 du gène de l'EGFR sont également disponibles en accès compassionnel en France, le poziotinib et le mobocertinib¹. Le mobocertinib a été approuvé par la FDA en septembre 2021 et a fait l'objet d'une demande d'AMM auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans la même indication que celle concernée par le présent avis.

02 INDICATIONS

« RYBREVANT est 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. »

03 POSOLOGIE

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.

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon est le deuxième cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le troisième chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en

¹ <https://ansm.sante.fr/documents/referencereferentiel-des-autorisations-dacces-compassionnel>

France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme². L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %)³ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 000 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au premier rang des décès par cancer chez l'homme et au deuxième rang chez la femme².

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 sont rares et représentent environ 4 à 12% des mutations EGFR⁴, soit moins de 1% des CBNPC. Selon le référentiel de l'institut national du cancer (INCa)⁵, la recherche des mutations de l'EGFR, récepteur impliqué dans une voie de prolifération et de survie cellulaire, est systématiquement recommandée pour le bilan diagnostique et conditionne la prise en charge thérapeutique.

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 présence d'une mutation de l'EGFR « commune » (délétion de l'exon 19 ou substitution L858R de l'exon 21), l'utilisation d'un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR est préconisée⁶ dès la première ligne. Néanmoins, une mutation EGFR par insertion dans l'exon 20 confère une résistance primaire à ces molécules et donc une inefficacité^{4,7}. La réponse aux immunothérapies (anti-PD1, anti-PDL1) est également quasi nulle en cas de mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, comme pour tous les cancers avec mutation de l'EGFR⁴.

Ainsi, en l'absence de thérapie ciblée disposant d'une efficacité satisfaisante chez les patients atteints de CBNPC avec mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, l'inclusion dans un essai clinique ou un protocole à base de sels de platine est recommandé **en première ligne de traitement**^{4,7}.

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 poztotinib, disponibles en accès compassionnel en France^{4,8}. La chimiothérapie (en monothérapie ou en association) peut aussi être proposée et figure dans les recommandations⁴ bien que son efficacité soit très limitée en 2^{ème} ligne du CBNPC avancé (taux de réponse de 8% à 12% et survie sans progression de 2 à 4 mois)^{9,10} et associée à une toxicité significative ainsi qu'à un impact négatif sur la qualité de vie des patients⁷. Faute de données spécifiques, les performances de la chimiothérapie en cas de mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 ne sont pas connues.

² 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

³ HAS -Guide du parcours du soin –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique –Cancers broncho-pulmonaire –2013

⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Mars 2022. Version 3.2022

⁵ INCA. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015.

⁶ Planchard D et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29(Supplement_4):iv192-iv237. Updated version published 15 September 2020 by the ESMO Guidelines Committee : <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/clinical-practice-living-guidelines-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>

⁷ EMA. CHMP assessment report. Rybrevant. 14 Oct 2021

⁸ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. 18^{ème} édition. Mise à jour 2022

⁹ 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.

¹⁰ 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

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'EMA dans la même indication que celle concernée par le présent avis.

Malgré ces traitements, au stade localement avancé ou métastatique, et spécifiquement en cas de mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, le CBNPC reste une maladie incurable de mauvais pronostic avec une médiane de survie globale d'environ 16 mois en première ligne de traitement et de 12 mois après au moins une ligne de traitement¹¹.

Le besoin médical chez les patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 et après échec d'un traitement à base de sels de platine est considéré comme très partiellement couvert par les traitements de chimiothérapie de 2^{ème} ligne.

Compte-tenu des faibles taux de réponse et médianes de survie obtenus avec les traitements actuels, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.

05 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.

¹¹ 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

05.1 Médicaments

Il n'existe aucun traitement disposant d'une AMM dans le traitement du 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-Alpes⁸ ainsi que les recommandations internationales⁴ 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 recommandations⁴ actuelles.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT [‡] identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Chimiothérapies						
GEMZAR et ses génériques gemcitabine <i>Lilly, Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Sandoz, Sun</i>	Non	En association au cisplatine en 1ère 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	NA	NA	NA	Oui
TAXOTERE et ses génériques docétaxel <i>Sanofi-Aventis, Accord, Amring, Arrow, Ebewe, EG, Hospira, Kabi, Pfizer</i>	Non	Le docétaxel est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure.	NA	Important	NA	Oui
ALIMTA et ses génériques pémétréxed <i>Lilly, Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva</i>	Non	En monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de CBNPC, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	25/05/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR V en monothérapie dans la prise en charge de 2ème ligne du CBNPC, non épidermoïde.	Oui
NAVELBINE et ses génériques vinorelbine <i>Pierre Fabre, Accord, Arrow, Sandoz</i>	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du CBNPC	Oui

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^{4,8} à ce stade de la maladie et disponibles en France en accès compassionnel¹. 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.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents de RYBREVANT (amivantamab) qui sont mentionnés dans le tableau ci-dessus dans l'indication évaluée.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

RYBREVANT (amivantamab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable, à savoir : pour « le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou 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.»

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

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	En cours d'évaluation	Population revendiquée : celle de l'AMM européenne
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de RYBREVANT (amivantamab) repose principalement sur une étude de phase I/II (CHRYSLIS)¹² non comparative, multicentrique, d'escalade et d'expansion de dose ayant pour objectif d'évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et les données préliminaires d'efficacité de l'amivantamab en monothérapie et en association avec le lazertinib chez plusieurs sous-groupes de patients présentant un CBNPC avancé avec une mutation EGFR ou MET, ayant progressé après un traitement antérieur.

Seuls les résultats qui concernent la cohorte de patients correspondant à la population de l'AMM seront décrits, soit les patients avec une mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, traités par l'amivantamab en monothérapie et ayant précédemment reçu une chimiothérapie à base de sels de platine, c.a.d. la cohorte D ; n=114.

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 de malades traités au choix du médecin issus de la base ESME. Néanmoins, compte tenu des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'en tirer de conclusion ; les résultats ne sont pas décrits (cf. 7.1.2 Etude de comparaison indirecte CHENILLE).

¹² 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.

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 (cf. 7.4. Données d'utilisation).

07.1 Efficacité

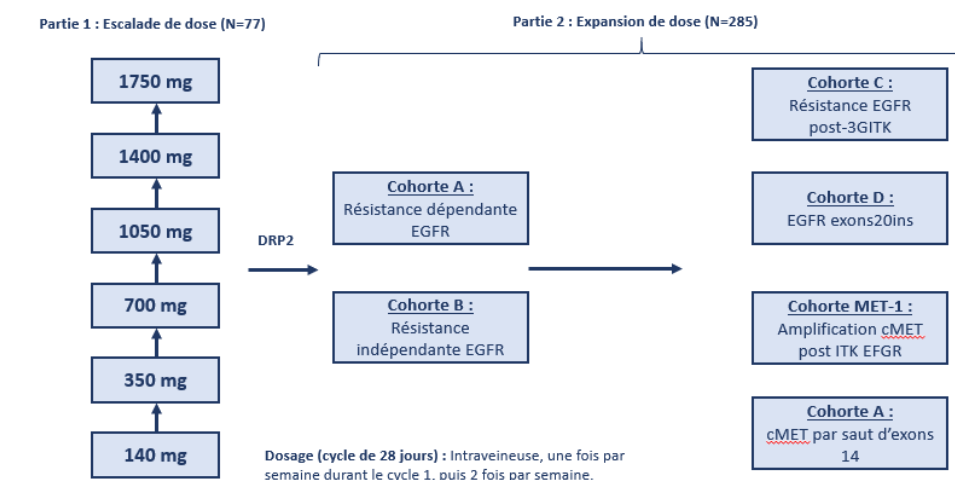
7.1.1 Etude de phase I/II CHRYSALIS

Méthode :

Référence	Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CHRYSALIS) ¹²
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02609776
Objectif principal de l'étude	<u>Partie 1</u> (escalade de dose) : déterminer la dose maximale tolérée (DMT) ainsi que la dose recommandée pour la Partie 2 (DRP2) chez les patients atteints de CBNPC avancé et traités par l'amivantamab. <u>Partie 2</u> (expansion de dose) : évaluer la sécurité et l'activité antitumorale de l'amivantamab dans plusieurs sous-groupes de patients ayant un CBNPC avancé avec mutation EGFR ou MET et ayant progressé après un traitement antérieur.
Type de l'étude	Etude de phase I/II, monobras, multi cohortes, ouverte, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1ère patient inclus) : 27 mai 2016 Date de l'extraction des données de l'analyse principale : 8 juin 2020 Dates d'analyses de suivi des données d'efficacité : 8 octobre 2020 et 30 juin 2021 Etude toujours en cours à la date du présent avis. Etude conduite dans 53 centres dans 10 pays (dont 5 centres en France)
Principaux critères d'inclusion (cohorte D)	- Age : ≥ 18 ans - CBNPC histologiquement confirmé à un stade métastatique ou non résécable avec mutation de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 - Patients précédemment traités par une chimiothérapie à base de sels de platine pour le stade métastatique mais non précédemment traités par un ITK identifié comme actif sur les maladies à insertion dans l'exon 20 tel que le poziotinib - Arrêt du traitement antérieur dans les deux semaines ou 4 demi-vies précédant la première administration d'amivantamab (4 semaines maximum pour les traitements avec longue demi-vie) - ECOG de 0 ou 1
Principaux critères de non inclusion (cohorte D)	- Traitement antérieur avec un ITK identifié comme actif sur les maladies à insertion dans l'exon 20 tel que le poziotinib - Patients présentant des métastases cérébrales non traitées excepté les patients ayant des métastases asymptomatiques et non traitées de moins de 1cm de diamètre. Etaient éligibles les patients ayant des métastases traitées localement de manière définitive, cliniquement stables et asymptomatiques depuis au moins 2 semaines, et qui ne reçoivent pas ou reçoivent un traitement par corticostéroïdes à faible dose (≤ 10 mg de prednisone ou équivalent) pendant au moins 2 semaines avant le traitement de l'étude. - Radiothérapie localisée à des fins palliatives terminée moins de 7 jours avant le traitement par l'amivantamab - Patients avec antécédents de tumeur maligne dans les 3 ans précédant le screening autre que le CBNPC en question - Patients présentant une maladie intercurrente non contrôlée (diabète, hypertension, infection en cours ou active, maladie psychiatrique/situation sociale compliquée) ainsi que les patients nécessitant une oxygénothérapie chronique
Schéma de l'étude	Les Parties 1 et 2 de l'étude ont été divisées en 3 périodes : - Période de screening : 28 jours avant la première dose de traitement ;

- Période de traitement : Cycle de 28 jours (+7J après la dernière dose de traitement) jusqu'à progression de la maladie, toxicité ou retrait de consentement ;
- Période de suivi : 6 mois après la dernière dose d'amivantamab.

Figure 1 - Schéma de l'étude EDI1001



EGFR = Récepteur du facteur de croissance épidermique ; Exon 20 ins = mutation par insertion dans l'exon20 ; ITK = inhibiteur des tyrosines kinases ; Les inclusions dans les cohortes A et B de la partie 2 ont été stoppées lors de l'ouverture des cohortes suivantes. A noter qu'une DRP2 basée sur le poids a été ajoutée après la détermination de la DRP2 initiale.

Source : Figure 1 du CSR de l'étude EDI1001

Traitements étudiés

Partie 2, cohorte D : amivantamab IV, 1050 mg pour les patients <80kg ou 1400 mg pour les patients ≥80 kg, une fois par semaine pendant les 4 premières semaines (cycle 1) puis une fois toutes les 2 semaines à partir de la semaine 5.

Afin de limiter les réactions liées à la perfusion, la 1^{ère} dose du cycle 1 a été administrée en deux fois (350 mg au J1 et le reste de la dose à J2) avec un débit d'administration ralenti (60 min minimum).

Durée du traitement : jusqu'à perte du bénéfice clinique ou apparition d'une toxicité inacceptable

Prémédication obligatoire afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion :

- Glucocorticoïdes en IV (dexaméthasone 10 mg ou méthylprednisolone 40 mg) 45 à 60 min avant l'administration de la 1^{ère} dose à J1 et J2 du cycle 1 ;
- Antihistaminiques (diphenhydramine 25 à 50 mg ou équivalent) en IV 15 à 30min avant chaque administration d'amivantamab ou par VO 30 à 60min avant.
- Paracétamol (650 à 1000mg ou équivalent) en IV 15 à 30min avant chaque administration d'amivantamab ou par VO 30 à 60min avant.

Dans le cas d'éruptions cutanées, les consignes suivantes étaient recommandées :

- Pour les événements de grade 2 : une réduction de dose ;
- Pour les événements de grade 2 ou 3 non résolus après 2 semaines : une interruption de traitement jusqu'à diminution des symptômes.

Si aucune amélioration n'était constatée au bout de 2 semaines, l'arrêt du traitement était recommandé.

Traitements concomitants optionnels :

- Glucocorticoïdes (IV ou VO) : à partir de J8 du cycle 1,
- Antihistaminiques H2 (ranitidine 50mg en IV),
- Antiémétiques (ondansétron 16mg en IV ou 8mg en oral ou équivalent).

Critère de jugement principal (partie 2)

Taux de réponse globale confirmée (ORR) évalué par l'investigateur et définie comme la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle confirmée selon les critères RECIST v1.1. Une évaluation par un comité de revue indépendant a aussi été réalisée.

Critères de jugement secondaires (partie 2)	<u>Critères exploratoires :</u> - Durée de la réponse (DOR), - Taux de bénéfice clinique (CBR) du traitement par amivantamab (obtention d'une réponse complète (CR), partielle (PR) ou d'une maladie stable (SD) pendant au moins 11 semaines), - Survie sans progression (PFS), - Survie globale (OS), - Délai d'échec du traitement (TTF) soit le temps écoulé entre la 1ère administration du médicament étudié et l'arrêt du traitement pour quelque raison que ce soit
Taille de l'échantillon (cohorte D)	Pour définir la taille de l'échantillon de la sous-population de patients devant avoir eu un traitement antérieur par chimiothérapie à base de sels de platine, l'hypothèse nulle de l'ORR d'amivantamab selon le critère RECIST v1.1 était inférieure ou égal à 12% (valeur historique). L'hypothèse alternative était définie par un ORR strictement supérieur à 25%. Afin d'avoir une puissance de 80% pour rejeter l'hypothèse nulle avec un risque alpha unilatéral à 2,5%, un minimum de 60 patients devait être inclus dans ce sous-groupe ; approximativement 100 patients devaient ainsi être inclus afin de mieux caractériser l'efficacité d'amivantamab dans cette population.
Méthode d'analyse des résultats (cohorte D)	<u>Critère de jugement primaire (taux de réponse globale)</u> L'analyse était basée sur l'IC_{95%} de l'ORR. L'hypothèse nulle était rejetée si la borne inférieure de celui-ci était supérieure à 12%. Des analyses en sous-groupe ont été réalisées sur le taux de réponse globale : - Age : <65 ans versus >65 ans et <75 ans versus >75 ans, - Sexe : homme versus femme - Ethnie : Asiatiques versus non asiatiques, - ECOG 0 versus ECOG ≥1, - Fumeurs versus non-fumeurs, - Patients précédemment traités par immunothérapie versus les patients non traités <u>Critères de jugement secondaires</u> Le pourcentage de maladie contrôlée, la durée de la réponse, la survie sans progression, la survie globale et le délai d'échec au traitement ont été estimés avec la méthode de Kaplan-Meier. Ils constituaient des critères exploratoires. <u>Populations d'analyse</u> - Analyse de l'efficacité : patients inclus dans les parties 1 et 2 de l'étude, avec une mutation de l'exon 20, traités <u>à la dose déterminée</u> lors de la partie 1 de l'étude (1 050 mg pour les patients <80 kg à l'inclusion et 1 400 mg pour les patients ≥80 kg à l'inclusion) et ayant progressé dans les 12 mois suivants une chimiothérapie à base de sels de platine (N=114 au 30/03/2021) - Analyse de la tolérance : patients inclus dans les parties 1 et 2 de l'étude, avec une mutation de l'exon 20, <u>ayant reçu au moins une dose</u> de traitement à la posologie déterminée lors de la partie 1 de l'étude (1 050 mg pour les patients <80 kg à l'inclusion et 1 400 mg pour les patients ≥80 kg à l'inclusion) et ayant progressé dans les 12 mois suivants une chimiothérapie à base de sels de platine (N=153 au 30/03/2021) <u>Principaux amendements au protocole :</u> - Amendement 3 (31/05/2017) : Reclassifier le taux de réponse globale et le taux de bénéfice clinique comme des critères primaires pour la partie 2 et inclure la survie globale comme critère exploratoire ; augmenter le nombre d'inclus de la partie 1 à 60 - Amendement 4 (09/03/2018) : Instauration de l'administration de la première dose d'amivantamab sur 2 jours afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion ; augmentation de la taille de l'échantillon à 120 (partie 2) - Amendement 7 (19/08/2019) : Toutes les sections pertinentes du protocole ont été modifiées pour permettre l'étude de l'amivantamab en association avec le lazertinib.

Résultats :

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse du 30 mars 2021 de la partie 2 de l'étude, concernant les patients ayant un CBNPC avec mutation EGFR par insertion dans l'exon 20 et dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (cohorte D). A cette date, la durée médiane de suivi des patients était de 12,5 mois.

► Effectifs

Au 30 mars 2021, la cohorte d'efficacité D comprenait **114 patients**.

Sur ces 114 patients, 31 patients (27,2%) étaient toujours sous traitement à la date du 30 mars 2021. La progression de la maladie était la principale raison d'arrêt de l'étude (31,6%). Onze patients (9,6%) ont interrompu l'étude à cause d'un événement indésirable.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients était de 62 ans. Les patients étaient majoritairement des femmes (61,4%) et plus de la moitié (51,8%) étaient asiatiques.

A l'inclusion, 29 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 et 70 % un indice ECOG de 1 ; 57 % n'avaient jamais fumé. Les métastases se situaient le plus fréquemment dans les ganglions lymphatiques (54,4%) et sur les os (43,9%). Un quart des patients avaient des métastases cérébrales à l'inclusion (25,4%) cf. Tableau 1.

Traitements antérieurs :

Le nombre médian de lignes de traitement précédemment reçues par les patients était de 2 (intervalle : 1 à 7 lignes) dont :

- 42,1% des patients avaient reçu 1 seule ligne de traitement antérieure (la chimiothérapie) et
- 58% des patients avaient reçues 2 lignes ou plus de traitement antérieures (cf Tableau 1). Parmi ces patients en 3^{ème} ligne et plus, ils avaient reçu antérieurement, après la chimiothérapie, une immunothérapie ou un traitement ITK de l'EGFR de première (géfitinib ou erlotinib), deuxième (afatinib) ou troisième (osimertinib) génération. Deux patients avaient auparavant reçu du poziotinib, contrairement à ce qui était requis dans les critères d'inclusion.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CHRYSALIS – Cohorte D (exon 20ins + chimiothérapie antérieure)

	Cohorte D (N = 114)
Age, années	
Moyenne (ET)	61,7 (9,99)
Médiane	62,0
(Min ; Max)	(36 ; 84)
Sexe, n (%)	
Femme	70 (61,4)
Homme	44 (38,6)
Ethnie, n (%)	
Asiatique	59 (51,8)
Africain ou Afro-américain	3 (2,6)
Caucasien	42 (36,8)
Non reportée	10 (8,8)
Poids, kg	
Moyenne (ET)	64,8 (15,8)
Médiane	62,1
IMC, kg/m²	
Moyenne (ET)	24,073 (4,7430)
Médiane	23,455
Diagnostic initial du sous-type de CBNPC, n (%)	
Adénocarcinome	109 (95,6)
Carcinome à grandes cellules	0

Carcinome épidermoïde	3 (2,6)
Autre	2 (1,8)
Stade du cancer au moment du diagnostic initial, n (%)	
IA	7 (6,1)
IB	1 (0,9)
IIA	2 (1,8)
IIB	4 (3,5)
IIIA	6 (5,3)
IIIB	4 (3,5)
IV	90 (78,9)
Localisation des métastases, n (%)	
Os	50 (43,9)
Foie	12 (10,5)
Cerveau	29 (25,4)
Ganglions lymphatiques	62 (54,4)
Glande surrénale	6 (5,3)
Autre	62 (54,4)
Délai entre le diagnostic initial et la première dose (mois)	
Moyenne (ET)	22,3 (20,0)
Médiane	17,5
Délai entre le diagnostic de maladie métastatique et la première dose (mois)	
Moyenne (ET)	18,3 (15,5)
Médiane	15,5
Nombre de lignes de traitements antérieurs	
Moyenne (ET)	2,1 (1,31)
Médiane	2,0
(Min, Max)	(1 ; 7)
1	48 (42,1)
2	34 (29,8)
3	15 (13,2)
4 ou plus	17 (14,9)
Score de performance ECOG, n (%)	
0	33 (28,9)
1	80 (70,2)
2	1 (0,9)
Antécédent de tabagisme	
Oui	49 (43,0)
Non	65 (57,0)

Focus sur le délai entre le diagnostic initial de cancer et le traitement de l'étude :

L'analyse du délai entre le diagnostic initial de cancer et l'administration de la première dose d'amivantamab montre des valeurs s'étalant de 1 à 130 mois (soit >10ans), et environ la moitié des patients de l'étude (50/114) ayant un délai diagnostique de plus de 20 mois. Il existe donc dans cette cohorte une proportion de patients ayant une maladie plus indolente. (cf. Figure 2 ci-dessous). Chez ceux avec un délai > 20 mois (n=50), le laboratoire a mentionné lors de l'audition que 1 patient sur 2 avait été opéré soit 25 patients (antécédents de traitement avant l'entrée dans l'étude).

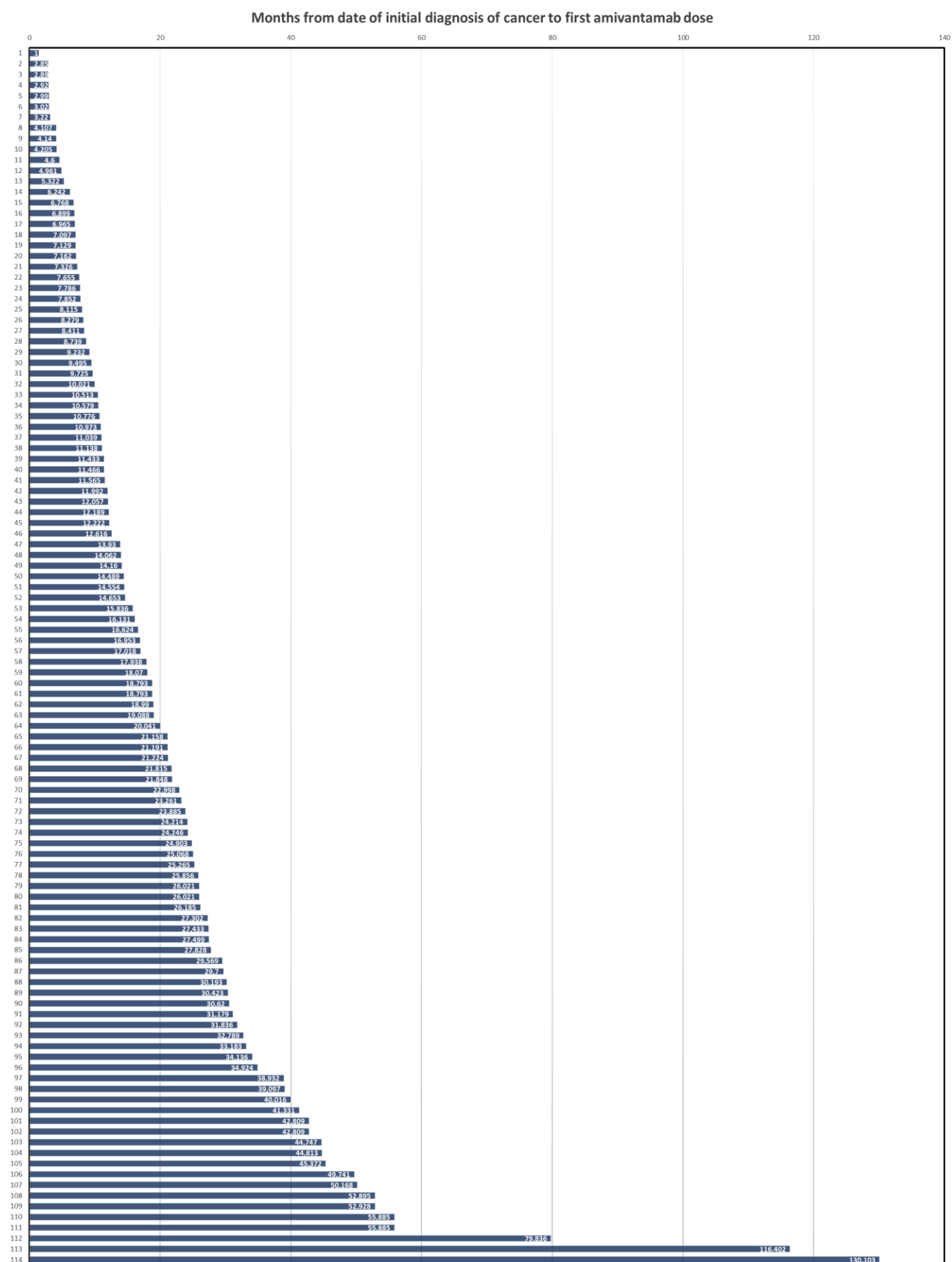


Figure 2 : Délais entre la date de diagnostic initial de cancer et l'administration de la première dose d'amivantamab pour chacun des 114 patients – étude CHRYSALIS

► Critère de jugement principal : taux de réponse globale confirmée (ORR) évalué par l'investigateur

A la date de la dernière analyse (30 mars 2021), l'ORR évalué par l'investigateur a été de 36,8% IC95% : [28,0% ; 46,4%], représenté uniquement par des réponses partielles. La borne inférieure de l'intervalle de confiance étant supérieure à 12%, l'hypothèse nulle a pu être rejetée.

Les résultats selon le CRI ont été cohérents, avec un ORR de 43,0% (IC95% : [33,7% ; 52,6%]) représenté par 3 (3%) réponses complètes et 46 (40%) réponses partielles.

Tableau 2 : Résultats en termes de taux de réponse globale confirmée (ORR, critère de jugement principal) - étude CHRYSALIS - analyse du 30 mars 2021

	Evaluation selon investigateur N=114	Evaluation selon CRI N=114
Taux de réponse globale, n (%) [IC 95%]	42 (36,8%) [28,0 ; 46,4]	49 (43,0%) [33,7 ; 52,6]
Réponse complète, n (%)	0 (0%)	3 (3%)
Réponse partielle, n (%)	42 (37%)	46 (40%)
Maladie stable	56 (49%)	47 (41%)
Progression de la maladie	14 (12%)	15 (13%)
Non évaluée/inconnue	2 (2%)	3 (3%)

Evolution des métastases cérébrales

Une analyse exploratoire a été conduite chez les patients qui avaient des métastases cérébrales à l'inclusion (n=38 ; 25%). Le taux de progression intracrânienne de la maladie (avec ou sans progression extra crânienne) a été de 32 % (12/38) chez ces patients. Par ailleurs, l'apparition de métastases cérébrales a concerné 6,6% (5/76) des patients indemnes à l'inclusion.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Les résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires à la date d'analyse du 30 mars 2021, soit après un suivi médian de 12,5 mois, sont présentés dans le tableau ci-dessous à titre informatif.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires - étude CHRYSALIS - analyse du 30 mars 2021

	Evaluation selon investigateur N=114	Evaluation selon CRI N=114
Durée de réponse		
Durée médiane, mois [IC 95%]	12,5 mois [6,5 ; 16,1]	10,8 mois [6,9 ; 15,0]
Patients avec une DOR ≥ 6 mois, (%)	64 %	55 %
Délai d'échec au traitement		
Délai médian, mois [IC 95%]	8,08 mois [6,67 ; 10,64]	
Taux de bénéfice global, (% de patients)		
	75,4 %	73,7 %
Survie sans progression		
Evénements, n (%)	81 (71,1)	80 (70,2)
Censures, n (%)	33 (28,9)	34 (29,8)
Médiane, mois [IC 95%]	6,9 mois [5,6 ; 8,6]	6,7 mois [5,5 ; 9,7]
Survie globale		
Evénements, n (%)	40 (35.1%)	
Censures, n (%)	74 (64.9%)	
Médiane, mois [IC 95%]	22,8 mois [17,5 ; NE]	

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une analyse exploratoire de suivi de la survie globale du 7 mars 2022 non prévue au protocole. Les résultats ont été cohérents avec ceux de l'analyse du 30 mars 2021 (50,9% d'évènements, 49,1% de censures et une médiane de SG de 23,13 mois [17,74 ; 29,24]).

7.1.2 Etude de comparaison indirecte CHENILLE

Le laboratoire a fourni une étude de comparaison indirecte entre les résultats présentés ci-dessus issus d'une cohorte de l'étude CHRYSALIS et ceux d'une cohorte de la base de données française ESME ayant un CBNPC avancé (stades IIIB/C, IV) avec une insertion de l'exon 20 du gène de l'EGFR après échec d'un traitement à base de sels de platine.

Le critère de jugement principal était la survie globale et les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression ainsi que le délai jusqu'à instauration d'un nouveau traitement.

L'analyse principale reposait sur pondération par des scores de propension estimés par un modèle de régression logistique multivarié incluant des covariables classées par ordre d'importance à partir de la littérature et d'avis d'experts.

Le groupe amivantamab issu de l'étude CHRYSALIS (n=114) a ainsi été comparé au groupe constitué par les patients de l'ESME qui répondaient aux critères d'inclusion (n=52) et pour lesquels le traitement utilisé avait été selon le choix du médecin. Les patients du groupe ESME pouvaient avoir reçu 1 (77%, contre 42% dans CHRYSALIS), 2 (17%, contre 30% dans CHRYSALIS) ou 3 lignes ou plus (6%, contre 28% dans CHRYSALIS) de traitements antérieurs. Les traitements utilisés chez ces patients après au moins une première ligne à base de sels de platine étaient la chimiothérapie en monothérapie (29%) ou en association (21%), un ITK anti-EGFR (21%, à savoir erlotinib, osimertinib, afatinib ou gefitinib), ou l'immunothérapie (15%, à savoir nivolumab ou pembrolizumab).

Il existait des différences notables entre les deux groupes originaux, en particulier en termes de nombre de lignes de traitement antérieures. Malgré les modèles de pondération sur score de propension utilisés pour corriger les différences entre ces deux populations, la persistance de différences moyennes standardisées (SMD) non négligeables (2 SMD > 0.3, et 5 supérieures à 0.1) montrent l'échec de l'obtention de groupes échangeables en termes de facteurs pronostiques observés, et suffit à considérer les estimations de l'effet de l'amivantamab comme invalides. Par ailleurs, il faut rappeler que les résultats de survie sans progression et de survie globale issus de l'étude CHRYSALIS ne peuvent servir à tirer de conclusion sur l'effet de l'amivantamab compte tenu du caractère exploratoire et préliminaire de ces résultats.

Au total, les résultats de cette étude de comparaison indirecte présentent des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'en tirer de conclusion ; ils ne seront donc pas décrits.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue au cours de l'étude CHRYSALIS.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude de phase I/II CHRYSALIS

Les données présentées sont celles de l'analyse du 30 mars 2021 et concernent tous 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 d'amivantamab à la posologie recommandée, soit 153 patients.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (fréquence $\geq 20\%$) ont été :

- les réactions liées à la perfusion (63,4%),
- les événements associés à l'inhibition de l'EGFR : périonyxis (52,9%), rash (43,1%), dermatite acnéiforme (39,2%) et stomatite (22,2%),
- les événements liés à l'inhibition du MET : hypoalbuminémie (39,2%) et œdèmes périphériques (22,9%),
- les nausées (24,8%) et la constipation (23,5%),
- 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 ; 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 les réactions liées à la perfusion (2,6%).

Un total de 11 patients (7,2%) 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 une mort subite.

S'agissant des événements d'intérêt particulier, nous pouvons relever :

- **Rashs cutanés** : 85,0% (130/153)

La plupart des cas de rashs sont survenus au cours des 4 premières semaines de traitement, le délai médian d'apparition étant de 14 jours. La plupart des cas ont été de grade 1 ou 2, des événements de type rash de grade 3 étant survenu chez environ 4 % des patients. Des rashs ont conduit à l'arrêt de l'amivantamab chez 0,7 % des patients.

- **Réactions liées à la perfusion** : 63,4% (97/153)

Ces réactions liées à la perfusion sont apparues au cours de la première perfusion et avec un délai médian d'apparition de 60 minutes. Les mesures suivantes ont été prises afin de prévenir les réactions liées à la perfusion : fractionnement de la dose initiale sous forme de deux perfusions aux jours 1 et 2 de la semaine 1 et l'administration d'une prémédication à type glucocorticoïdes, antihistaminiques et antipyrétiques avant le début de la perfusion d'amivantamab.

- **Œdèmes périphériques** : 25,5% (39/153)

- **Pneumopathies interstitielles diffuses** : 3,9% (6/153)

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

Le résumé des risques du PGR de RYBREVANT (amivantamab) (version 1.2 daté du 30 mars 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réactions liées à la perfusion
Risques importants potentiels	- Hépatotoxicité - Fertilité altérée et toxicité embryofœtale
Informations manquantes	Aucune

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient des rashs (76 %), des réactions liées à la perfusion (67 %), une toxicité pour les ongles (47 %), une hypoalbuminémie (31 %), des oedèmes (26 %), une fatigue (26 %), une stomatite (24 %), des nausées (23 %) et une constipation (23 %). Les effets indésirables graves incluaient des pneumopathies interstitielles diffuses (PID) (1,3 %), des réactions liées à la perfusion (RLP) (1,1 %) et des rashs (1,1 %). Trois pour cent des patients ont arrêté Rybrevant en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement étaient les RLP (1,1 %), les PID (0,5 %), et une toxicité pour les ongles (0,5 %). »

Dans la rubrique 4.8 Effets indésirables, il est également décrit une sélection d'effets indésirables (pour plus de précision, cf RCP), à savoir :

Réactions liées à la perfusion

Pneumopathie interstitielle diffuse

Réactions cutanées et unguéales

Affections oculaires

07.4 Données d'utilisation

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 étaient 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 à l'inclusion 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 l'initiation 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 ont été remplies : 20 à s5, 8 à s11 et 1 à s19. Un bénéfice clinique a été observé sur l'ensemble de ces visites. Néanmoins, 5 arrêts de traitement ont été rapportés dont 4 à la suite d'une progression de la maladie.

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

07.5 Résumé & discussion

Cette demande d'inscription de RYBREVANT (amivantamab) au remboursement fait suite à l'octroi d'une AMM conditionnelle dans l'indication concernée par le présent avis, à savoir en monothérapie pour le traitement du CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine, et conditionnée au dépôt des résultats de l'étude de phase III PAPILLON (en association à la chimiothérapie, en 1^{ère} ligne du traitement du CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20).

Les données d'efficacité et de tolérance reposent sur les résultats d'une cohorte de l'étude de phase I/II CHRYSALIS, non comparative, 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. 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 a été rendue obligatoire au cours de l'étude afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion.

Le critère de jugement 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 (SSP) et la survie globale (SG).

Le laboratoire a également déposé une étude de comparaison indirecte avec une cohorte française issue de la base ESME (étude CHENILLE). Néanmoins, compte tenu des réserves méthodologiques majeures, aucune conclusion de cette comparaison ne peut en être retenue et les résultats ne sont donc pas présentés.

► Efficacité (dont qualité de vie)

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 au moins 2 lignes de traitement antérieures (chimiothérapie puis immunothérapie ou ITK 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. Un quart des patients (25 %) avaient des métastases cérébrales à l'inclusion. L'analyse du délai entre le diagnostic initial de cancer et l'administration de la première dose d'amivantamab montre des valeurs s'étalant de 1 à 130 mois (soit >10ans), et environ la moitié des patients de l'étude (50/114) ayant un délai diagnostique de plus de 20 mois. Il existe donc dans cette cohorte une proportion significative de patients ayant une maladie plus indolente.

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 de jugement 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% dont 3 réponses complètes).

Les résultats en termes de durée de réponse (critère de jugement secondaire exploratoire) ont suggéré une durée médiane de 12,5 mois. **Considérant le faible nombre de patients, la courte durée de suivi, l'absence de comparaison et le caractère exploratoire des analyses, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats de survie sans progression et de survie globale qui sont purement descriptifs.**

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

► Tolérance

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés chez les 153 patients concernés ont été les rashs cutanés (85,0%, associés à l'inhibition de l'EGFR), les réactions liées à la perfusion (63,4%), ainsi que l'hypoalbuminémie (39,2%) et les œdèmes périphériques (22,9%) liés à l'inhibition du MET. Des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement sont survenus chez 11,8% des patients et la fréquence des EI de grades ≥ 3 a été de 41,8%. Au total, 11 (7,2%) patients sont décédés au cours de l'étude suite à un EI, principalement de type respiratoire (insuffisances respiratoires, dyspnée, pneumonie, sepsis pulmonaire).

► Discussion

Les résultats d'efficacité disponibles sont limités avec une quantité d'effet difficile à déterminer liée à la qualité de la démonstration. Les données versées au dossier doivent être interprétées avec précaution compte tenu des limites suivantes :

- l'étude CHRYSALIS est une étude mono-bras de faible niveau de preuve (alors qu'il y'avait des comparateurs disponibles) qui ne permet pas de garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par amivantamab. Par ailleurs, aucune donnée comparative de niveau de preuve acceptable comparant l'amivantamab à la prise en charge actuelle n'est disponible, compte tenu des limites méthodologiques de l'étude de comparaison indirecte CHENILLE ;
- le faible nombre de patients exposés au traitement (n=114) et la courte durée de suivi (médiane de 12,5 mois) ;
- l'impossibilité d'interpréter les résultats de survie sans progression et de survie globale du fait du caractère non comparatif de l'étude et du caractère purement exploratoire des analyses ;
- la proportion de patients avec une forme indolente de la maladie considérant les délais entre le diagnostic initial du cancer et la mise sous traitement par amivantamab pouvant potentiellement biaiser les mesures notamment de la médiane de survie globale,
- le profil de tolérance marqué par une incidence des événements de grades ≥ 3 de 41,8% sur les données limitées en nombre et en recul.
- des résultats de l'étude comparative de phase III (PAPILLON) attendus dans le cadre de l'AMM conditionnelle (résultats attendus pour 2023) en 1^{ère} ligne et en association à la chimiothérapie qui ne seront pas dans la même indication que celle concernée par le présent avis.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance (données préliminaires dans une étude non comparative alors que des comparateurs cliniquement pertinents étaient disponibles), des limites en termes de transposabilité des résultats) associées à un niveau élevé d'incertitude en l'état actuel du dossier, l'impact supplémentaire de RYBREVANT (amivantamab) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des patients n'est pas démontré.

En conséquence, RYBREVANT (amivantamab) n'est pas susceptible d'apporter une réponse au besoin partiellement couvert identifié en l'état actuel des données.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Aucune étude dans l'indication faisant l'objet de la présente demande n'est en cours ou prévue dans le programme d'études. L'étude de phase III PAPILLON en cours actuellement est une étude **en 1^{ère} ligne de traitement et en association à la chimiothérapie** à base de sels de platine (cf. paragraphe ci-dessous).

7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CBNPC - Insertion de l'exon 20 de l'EGFR		
PAPILLON Etude engagée dans le cadre de l'AMM conditionnelle	1^{ère} ligne 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	2023
CBNPC - Mutations communes de l'EGFR		
MARIPOSA	1^{ère} ligne Phase III randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité de l'amivantamab en association au lazertinib versus osimertinib en 1 ^{ère} ligne chez les patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules avancé et présentant une mutation commune du gène de l'EGFR (exon19/L858R)	2024
MARIPOSA 2	2^{ème} ligne et plus Phase III randomisée comparative, en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité de l'amivantamab en association au lazertinib et à une chimiothérapie à base de sels de platine versus chimiothérapie à base de sels de platine en monothérapie chez les patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules et présentant une mutation commune du gène de l'EGFR (exon19/L858R) et en échec à un traitement par osimertinib	2024

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En l'absence de thérapie ciblée (tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-EGFR ou les immunothérapies) disposant d'une efficacité satisfaisante dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade avancé en présence d'une mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, un protocole à base de sels de platine est recommandé et le plus souvent utilisé en première ligne de traitement^{4,7}.

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 l'amivantamab, le mobocertinib ou le poziotinib, disponibles en accès compassionnel en France, ou vers un essai clinique^{4,8}. La chimiothérapie (en monothérapie ou en association) peut aussi être proposée et figure dans les recommandations⁴ bien que son efficacité soit très limitée en 2^{ème} ligne du CBNPC avancé (taux de réponse de 8% à 12% et survie sans progression de 2 à 4 mois)^{9,10} et associée à une toxicité significative et un impact négatif sur la qualité de vie des patients⁷. 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.

Place de RYBREVANT (amivantamab) dans la stratégie thérapeutique :

Prenant en compte :

- l'impossibilité de déterminer la quantité d'effet de ce traitement du fait de l'absence de comparaison directe et la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie, dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique disponible avec une méthodologie robuste était possible,
- les données préliminaires disponibles issues d'une cohorte de l'étude de phase I/II non comparative CHRYSALIS dans laquelle un taux de réponse modeste a été rapporté (taux de réponse globale de 36,8% ; IC_{95%} : [28,0 ; 46,4]) sur un nombre de patients (n=114) et une durée de suivi (médiane de 12,5 mois) limités, avec de plus une fraction de patients inclus ayant une maladie moins agressive, voire indolente ;

la Commission de la Transparence considère qu'à ce jour, RYBREVANT (amivantamab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle..

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital. Le caractère invalidant de cette maladie a été corroboré par une association de patients.

► La spécialité RYBREVANT (amivantamab) est un médicament à visée curative.

► Considérant les données préliminaires disponibles de faible niveau de preuve issues d'une cohorte d'une étude de phase I/II dans laquelle un taux de réponse globale médiocre (36,8%) a été rapporté sur un nombre de patients et une durée de suivi limités avec une fréquence significative d'événements indésirables de grades ≥ 3 (41,8%), le rapport efficacité/effets indésirables de RYBREVANT (amivantamab) est mal établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. 05 Comparateurs cliniquement pertinents).

► A ce jour, RYBREVANT (amivantamab) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle faute de données comparatives de niveau de preuve acceptable pour conclure sur l'apport thérapeutique de l'amivantamab dans cette indication (cf.08 Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer bronchique non à petites cellules et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié (pas d'impact à ce jour démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des patients),
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer un éventuel impact supplémentaire sur le parcours de soin et/ou de vie,

RYBREVANT (amivantamab) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

09.3 Population cible

Sans objet

Sans objet

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 10 janvier 2022 Date d'examen : 20 avril 2022 Date d'adoption : 11 mai 2022 Date de l'audition : 15 juin 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Association De l'Air !)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion</u> B/1 flacon de 7 mL (CIP : 34009 550 861 7 8 ; UCD 7 : 9001945 ; UCD 13 : 3400890019453)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 9 décembre 2021 AMM conditionnelle (réévaluation annuelle). Engagement dans le cadre de l'AMM conditionnelle : 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 / statut particulier	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. »
Code ATC	L01FX18

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire