

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

amivantamab

RYBREVANT 350 mg,

solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 5 avril 2023

→ Cancer bronchique

→ Adultes

→ Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable 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. »

| | |
|--|--|
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Malgré le faible niveau de preuve des données, et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que RYBREVANT (amivantamab), en monothérapie, est une option de traitement dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine.</p> <p>Compte tenu de l'absence de donnée comparative de qualité méthodologique acceptable, la place de RYBREVANT (amivantamab) vis-à-vis des alternatives thérapeutiques disponibles (chimiothérapie) ne peut être précisée. Il convient de souligner que, dans ce contexte l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour des médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec une méthodologie adaptée.</p> |
| Service médical rendu (SMR) | <p>FAIBLE</p> <p>La Commission conditionne le maintien du SMR faible à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum d'un an à compter de la date de cet avis sur la base des résultats de l'étude de phase III réalisée en 1ère ligne chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 (PAPILLON, résultats attendus au plus tard au 31 mars 2024).</p> |
| Intérêt de santé publique (ISP) | <p>RYBREVANT (amivantamab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</p> | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de RYBREVANT (amivantamab), fondée sur des données issues d'une étude de phase I/II non comparative ; - de l'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement, considérant 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 ; - du profil de tolérance, marqué par une incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 notée chez 41,8 % des patients ; - du besoin médical mis en avant notamment par les experts ; <p>la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, RYBREVANT (amivantamab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine.</p> |
| <p>Population cible</p> | <p>La population cible est estimée à environ 360 patients par an.</p> |
| <p>Demande de données</p> | <p>La Commission souhaite être destinataire, dans un délai maximum d'un an, des résultats de l'étude de phase III en cours (PAPILLON) qui sont attendus au plus tard au 31 mars 2024.</p> <p>La Commission réévaluera RYBREVANT (amivantamab) à la lumière de ces données, et de toutes nouvelles données disponibles.</p> |
| <p>Recommandations particulières</p> | <p>Sans objet</p> |

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 | 6 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 8 |
| 3. Synthèse des données | 8 |
| 3.1 Données disponibles | 8 |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité | 8 |
| 3.2.1 Etude CHRYSALIS | 8 |
| 3.2.2 Données de comparaisons indirectes | 10 |
| 3.2.3 Données d'ATU | 11 |
| 3.3 Qualité de vie | 12 |
| 3.3.1 Rappel des données de qualité de vie précédemment évaluées par la Commission (avis du 15 juin 2022) ¹ | 12 |
| 3.3.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation | 12 |
| 3.4 Tolérance | 13 |
| 3.4.1 Rappel des principales données de tolérance précédemment évaluées par la Commission (avis du 15 juin 2022) ¹ | 13 |
| 3.4.2 Nouvelles données issues des études cliniques | 14 |
| 3.5 Programme d'études | 14 |
| 3.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande | 14 |
| 3.5.2 Dans d'autres indications | 15 |
| 4. Résumé et discussion | 15 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 17 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 17 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents | 17 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 17 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 18 |
| 5.5 Population cible | 18 |
| 5.6 Autres recommandations de la Commission | 19 |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2023

1. Contexte

| | |
|---|--|
| Cadre procédural de l'avis | Réévaluation dans le cadre d'une demande d'inscription |
| Cadre | Demande de réévaluation, à l'initiative du laboratoire Janssen, liée au dépôt de nouvelles données depuis la 1 ^{ère} évaluation faite par la Commission. |
| DCI (code ATC) Présentations concernées* | amivantamab (L01FX18) RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 7 mL (CIP : 34009 550 861 7 8). |
| Liste concernée | Collectivités (article L.5123-2 du CSP) |
| Laboratoire | JANSSEN-CILAG |
| Indication concernée par l'évaluation | Indication de l'AMM : « <i>Rybrewant 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.</i> » |
| 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 de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 et au plus tard au 31 mars 2024. |
| Conditions et statuts | 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. » |
| Posologie dans l'indication évaluée | Cf. RCP |
| Classe pharmacothérapeutique | Il s'agit d'un anticorps bispécifique anti-EGFR-MET de type IgG1 |
| Information au niveau international* | – RYBREVANT (amivantamab) est pris en charge dans l'indication de l'AMM en Autriche, en Suisse, en Italie et au Luxembourg. – 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 <i>breakthrough therapy designation</i> par la FDA le 20/05/2021. |
| Rappel des évaluations précédentes | <p>En France, l'amivantamab a fait l'objet d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 30 juin 2021 puis d'une autorisation d'accès précoce post-AMM octroyée par le Collège de la HAS le 20 avril 2022, malgré l'avis défavorable de la Commission de la Transparence.</p> <p>Dans son avis concernant la demande d'inscription en droit commun du 15 juin 2022¹, la Commission a considéré que le SMR de RYBREVANT (amivantamab) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.</p> |
| Evaluation par la Commission | <p>Calendrier d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> – Date d'examen et adoption : 5 avril 2023. <p>Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contribution écrite) Association De l'Air ! et Association Patients en Réseau (PeR)</p> <p>Expertise externe : Non</p> |

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Le cancer du poumon est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^{ème} chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme ². 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 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme ².

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. Les mutations EGFR par insertion dans l'exon 20 sont rares et représentent environ 10 % des mutations EGFR, soit environ 1 % des CBNPC ^{4,5}. Actuellement, la recherche des mutations de l'EGFR, récepteur impliqué dans une voie de prolifération et de survie cellulaire, est systématiquement réalisée selon les recommandations de l'institut national du cancer (INCa) ⁶, dans le cadre du bilan diagnostique et conditionne la prise en charge thérapeutique. La mutation par insertion dans l'exon 20 n'est détectable que par réalisation d'une recherche spécifique.

¹ HAS. Avis de transparence de RYBREVANT (amivantamab) juin 2022.

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 EPAR RYBREVANT – consulté le 6 avril 2023, disponible via : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁶ INCA. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015.

2.2 Prise en charge actuelle

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 préconisée ⁷ 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 ^{4,8}. 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'EGFR ⁴.

Ainsi, en l'absence de thérapie ciblée disposant d'une efficacité satisfaisante chez les patients atteints de CBNPC avec mutation de l'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** ^{4,8}.

A partir de la seconde ligne après échec d'un traitement par chimiothérapie à base de sels de platine, il n'existe pas de consensus de prise en charge. Les recommandations de prise en charge françaises ⁹ et européennes ¹⁰ orientent les patients vers un essai clinique ou vers des traitements actuellement disponibles en accès compassionnel ou en accès précoce (amivantamab, mobocertinib, poziotinib⁴). Bien que disposant d'une AMM, la Commission de la Transparence a considéré dans son avis d'inscription, le 15 juin 2022, que RYBREVANT (amivantamab) n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique. A noter le retrait en juillet 2022 de la demande d'AMM européenne par le laboratoire pour le mobocertinib, compte tenu du risque d'avis négatif du CHMP - pour cause d'une balance bénéfice/risque jugée non favorable ¹¹. Depuis, l'accès compassionnel du mobocertinib est restreint au renouvellement chez les patients préalablement traités en accès compassionnel par mobocertinib et pour lesquels l'efficacité et la sécurité du traitement permettent de justifier sa poursuite, ou chez les patients ne pouvant bénéficier de RYBREVANT (amivantamab) ¹².

La chimiothérapie (en monothérapie ou en association) peut aussi être proposée et figure dans les recommandations ⁴ 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) ^{13,14} et associée à une toxicité significative ainsi qu'à un impact négatif sur la qualité de vie des patients ⁸. 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 bien connues.

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

⁷ 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-celllung-cancer>.

⁸ EMA. CHMP assessment report. Rybrevant. 14 Oct 2021.

⁹ Passaro A et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2022; volume 33, issue 5 P466-487.

¹⁰ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. 19^{ème} édition. Mise à jour 2023.

¹¹ EMA. Withdrawal letter. 20 July 2022

¹² <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/mobocertinib#>

¹³ 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.

¹⁴ 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.

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 traitement ¹⁵.

→ Traitements médicamenteux

En seconde ligne et plus, il n'existe pas de consensus en termes de prise en charge. La chimiothérapie (en monothérapie ou en association) peut être utilisée à ce stade de la maladie et figure dans les recommandations ⁴ actuelles.

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 |
|--|--|------------------------------|-----------|---|
| Chimiothérapies | | | | |
| GEMZAR et ses génériques gemcitabine <i>Lilly, Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Sandoz, Sun</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. | NA | NA | NA |
| TAXOTERE et ses génériques docétaxel <i>Sanofi-Aventis, Accord, Amring, Arrow, Ebewe, EG, Hospira, Kabi, Pfizer</i> | 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 |
| ALIMTA et ses génériques pémétréxed <i>Lilly, Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva</i> | 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 2 ^{ème} ligne du CBNPC, non épidermoïde. |
| NAVELBINE et ses génériques vinorelbine <i>Pierre Fabre, Accord, Arrow, Sandoz</i> | 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 |

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 cités ^{9,10} à ce stade de la maladie et disponibles en France en accès compassionnel. A noter le retrait en juillet 2022 de la demande d'AMM européenne par le laboratoire pour le mobocertinib, compte tenu du risque d'avis négatif du CHMP - pour cause d'une balance bénéfique/risque jugée non favorable ¹¹. De ce fait, hormis pour la poursuite de traitement, l'autorisation d'accès compassionnel est depuis limitée aux patients qui ne sont pas éligibles pour raison médicale à une autre thérapie approuvée en 2^{ème} ligne dans les exons 20 ou pour lesquels cette thérapie est contre-indiquée.

¹⁵ 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.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical chez les patients adultes ayant un 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 globale obtenus avec les traitements actuels, il persiste un besoin médical 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'examen initial de la spécialité RYBREVANT (amivantamab) dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine avait principalement reposé sur une étude de phase I/II (CHRYSALIS) non comparative. Les principaux résultats de cette étude sont rappelés ci-après (paragraphe 3.2.1.1). Le laboratoire avait également fourni une étude de comparaison indirecte (étude CHENILLE).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les données finales de la période d'ATU ;
- une mise à jour des données de survie globale de l'étude CHRYSALIS et ;
- une nouvelle étude de comparaison indirecte européenne (étude CATERPILLAR).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CHRYSALIS

3.2.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 15 juin 2022)

« Les données d'efficacité 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 de l'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). »

[...]

« 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 >10 ans), 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'étude¹. »

[...]

« Une analyse exploratoire a été conduite chez les patients qui avaient des métastases cérébrales à l'inclusion (n=38 ; 33,3 %). 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. »

« 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 des 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 au plus tard au 31 mars 2024) 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. ».

3.2.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Le laboratoire a fourni les résultats d'une analyse exploratoire de survie globale du 23 septembre 2022. A noter que cette analyse n'était pas prévue au protocole. Les résultats sont cohérents avec ceux de l'avis initial, à savoir pour une durée de suivi médiane de 31,3 mois :

- 57,9 % d'événements et 42,1 % de censures ;

- une médiane de survie globale de 23,3 mois (IC_{95%} : [17,7 ; 29,4]).

Pour rappel dans son avis initial, la Commission avait considéré que la survie globale était un critère exploratoire présenté à titre informatif.

Aussi, une analyse exploratoire a été conduite chez les patients qui avaient des métastases cérébrales à l'inclusion (n=38 ; 33,3 %). Le taux de progression intracrânienne de la maladie (avec ou sans progression extra crânienne) a été de 40 % (15/38) chez ces patients. Par ailleurs, l'apparition de métastases cérébrales a concerné 12 % (9/76) des patients indemnes à l'inclusion. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'avis initial.

3.2.2 Données de comparaisons indirectes

3.2.2.1 Rappel de la comparaison indirecte précédemment examinées par la Commission (avis du 15 juin 2022)

« 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 patients 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.

[...]

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. »

3.2.2.2 Nouvelles données issues de comparaison indirecte fournies à l'appui de cette réévaluation

Le laboratoire a fourni une **nouvelle étude (CATERPILLAR)** de comparaison indirecte européenne entre les résultats issus de l'étude CHRYSALIS et les données individuelles issues des dossiers patients (22 sites dans 7 pays de la zone EMEA (*Europe, Middle East and Africa*, Europe Moyent Orient et Afrique)¹⁶ traités entre janvier 2011 et juillet 2020.

Les critères d'efficacité retenues étaient identiques dans les deux évaluations, à savoir le taux de réponse globale évalué par l'investigateur, la survie globale, la survie sans progression évaluée par l'investigateur et la durée jusqu'au prochain traitement. Le groupe amivantamab issu de l'étude CHRYSALIS (n=114) a ainsi été comparé au groupe contrôle témoin CATERPILLAR comprenant 55 lignes de traitement (n=55) concernant 38 patients, pour lesquels les critères d'inclusion dans CHRYSALIS étaient appliqués. Un rééquilibrage des caractéristiques patients a été réalisé en utilisant le score de propension via l'approche (IPW, *Inverse probability weighting*).

¹⁶ Rapport d'étude clinique de l'étude CATERPILLAR-RWE_ 21 septembre 2022 – Janssen

Plusieurs limites méthodologiques sont néanmoins à souligner :

- Plusieurs facteurs de confusion, dont des facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie, n'ont pas été inclus dans le score de propension (notamment le stade au diagnostic, le tabagisme, la mutation TP53, le statut PDL1). L'absence de confusion résiduelle ne peut donc pas être écartée ;
- Plusieurs modèles de score de propension (9 ou 10 variables) ont été utilisés. Malgré cela, il persistait une différence moyenne standardisée supérieure à 10 % sur certains facteurs (métastases surrenaliennes, score ECOG, métastases des ganglions lymphatiques (modèle à 9 variables), métastases cérébrales et délai depuis le diagnostic initial (modèle à 10 variables). Ces différences ne permettent pas d'assurer la validité des estimations effectuées ;
- La distribution du score de propension met en évidence une proportion importante (>15 %) de patients du groupe contrôle ayant une probabilité proche de 0 de recevoir l'amivantamab, traduisant une probable violation de l'hypothèse de support commun, pourtant indispensable à la validité de cette modélisation ;
- L'inclusion de contrôles sur la période 2011-2020 se base sur l'hypothèse que la prise en charge de ces patients n'a pas évolué sur cette période, ce qui est mis en doute par les experts.

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

3.2.3 Données d'ATU

3.2.3.1 Rappel des données d'ATU précédemment examinées par la Commission (avis du 15 juin 2022)

« 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. »

3.2.3.2 Nouvelles données d'ATU fournies à l'appui de cette réévaluation

Entre le 3 septembre 2021 et le 13 juin 2022, 56 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 65 ans [53 ; 72,5] ;
- 60,7 % des patients étaient des femmes (n=34) ;
- le poids moyen était de 66,6 kg ;
- 58,2 % des patients étaient non-fumeurs (n=32), 38,2 % des anciens fumeurs (n=21) et 3,6 % fumeurs (n=2) ;
- 82,1 % des patients ont été diagnostiqués au stade IV (n=46) et 10,7 % au stade III (n=6) et tous les patients (100 %) étaient au stade IV de la maladie à l'inclusion ;
- concernant les localisations métastatiques principales, 62,5 % des patients présentaient des métastases osseuses (n=35), 51,8 % des métastases cérébrales (n=29) et 33,9 % des métastases hépatiques (n=19) ;
- le score de performance ECOG à l'inclusion était de 1 pour 66,1 % des patients (n=37) et de 0 pour 25,0 % des patients (n=14) ;
- la médiane pour le nombre de lignes de traitement antérieures avant l'initiation de l'amivantamab dans le cadre de l'ATU de cohorte était de 2 ; 83,9 % des patients avaient reçu entre 1 et 3 lignes de traitement antérieures (n=47) et 16,1 % au moins 4 lignes de traitement antérieures (n=9) ;
- Le délai médian entre le diagnostic initial et la demande d'accès au traitement était de 17,9 mois [9,6 ; 29,1] ;
- Le délai médian entre le diagnostic des métastases et l'initiation du traitement était de 15,2 mois [6,3 ; 27,1].

Concernant les données de suivi, 53 visites ont été remplies : 32 à s5, 16 à s11, 4 à s19 et 1 à s27. Un bénéfice clinique a été observé sur l'ensemble de ces visites. Néanmoins, 12 arrêts de traitement ont été rapportés dont 10 à la suite d'une progression de la maladie.

Les nouvelles données d'ATU fournies à l'appui de cette réévaluation sont cohérentes avec les données d'ATU de l'avis d'inscription.

3.3 Qualité de vie

3.3.1 Rappel des données de qualité de vie précédemment évaluées par la Commission (avis du 15 juin 2022) ¹

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

3.3.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données évaluant la qualité de vie.

Compte tenu de l'absence d'évaluation de la qualité de vie des patients, aucune conclusion formelle ne peut en être tirée sur ce critère.

3.4 Tolérance

3.4.1 Rappel des principales données de tolérance précédemment évaluées par la Commission (avis du 15 juin 2022) ¹

3.4.1.1 Données issues de l'étude CHRYSALIS

« Les données 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 de l'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.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés chez les 153 patients concernés ont été les rashes 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). »

3.4.1.2 Données d'ATU

« 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.

[...]

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. »

3.4.1.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, étaient des rashes (76 %), des réactions liées à la perfusion (67 %), une toxicité pour les ongles (47 %), une hypoalbuminémie (31 %), des œdèmes (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 rashes (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

3.4.2 Nouvelles données issues des études cliniques

3.4.2.1 Données issues de l'étude CHRYSALIS

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance issue de l'étude CHRYSALIS.

3.4.2.2 Données issues de la comparaison indirecte

Les résultats de tolérance ne sont pas présentés de manière comparative compte-tenu du recueil limité de ces données dans le groupe contrôle témoin CATERPILLAR. Les résultats ne sont donc pas présentés.

3.4.2.3 Données issues du PBRER (PSUR)

Le laboratoire a fourni les données du PBRER couvrant la période du 09 décembre 2021 au 20 mai 2022.

Durant cette période :

- aucun signal n'était en cours ou n'a été clôturé ;
- le document de sécurité de référence (*Core Data Sheet*) n'a pas été mis à jour.

3.4.2.4 Données issues du RCP

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie ont été ajoutés au tableau 6 du RCP comme EI fréquent.

3.4.2.5 Données d'ATU

Entre le 3 septembre 2021 et le 13 juin 2022, 56 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte dans l'indication concernée par le présent avis.

Concernant la tolérance, à la date du 25 octobre 2022, 30 des 56 patients (53,6 %) avaient eu au moins un événement indésirable. Sur l'ensemble des 66 EI rapportés au cours du traitement, 22 ont été graves.

3.5 Programme d'études

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

Etude en vie réelle Cf. étude observationnelle rétrospective sur les données de l'ATU dont le GFPC est promoteur (Partie 7.1.2.3)

3.5.2 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 | 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 | Au plus tard au 31 mars 2024 |
| 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 | 2023 |

4. Résumé et discussion

Il s'agit d'une demande de réévaluation de RYBREVANT (amivantamab), à la demande du laboratoire, dans 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.

L'évaluation initiale de la Commission reposait principalement sur les données d'efficacité et de tolérance issues 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 de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 et précédemment traités par chimiothérapie à base de sels de platine. Le laboratoire avait également déposé une étude de comparaison indirecte avec la base ESME (étude CHENILLE). Néanmoins, compte tenu des réserves méthodologiques majeures, aucune conclusion n'avait pu en être tirée. La Commission avait considéré que le service médical rendu par RYBREVANT (amivantamab) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a soumis de nouvelles données d'efficacité et de tolérance reposant sur les données finales de la période d'ATU, une mise à jour des données de l'étude CHRYSALIS et une nouvelle étude de comparaison indirecte (étude CATERPILLAR).

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Une mise à jour des données de survie globale de l'étude CHRYSALIS au 23 septembre 2022 (soit après un suivi médian de 31,3 mois) a été fournie à l'appui de cette réévaluation. Cependant, il s'agit d'une analyse non pré-spécifiée au protocole portant sur un critère exploratoire (la survie globale) dans une étude non comparative. Les résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse initiale.

Le laboratoire a également déposé une nouvelle comparaison indirecte ayant comparé l'efficacité entre l'amivantamab dans l'essai CHRYSALIS et les données individuelles de patients après traitement à

base de sels de platine par entre 2011 et 2020 (étude CATERPILLAR). Néanmoins, compte tenu de limites méthodologiques majeures, aucune conclusion formelle ne peut en être tirée, et les résultats ne sont pas présentés.

L'actualisation des données d'ATU a donné des résultats similaires à ceux de l'avis d'inscription.

Aucune donnée de qualité de vie n'ayant été déposée dans l'avis initial et dans le cadre de cette réévaluation : aucune conclusion formelle ne peut donc en être tirée.

→ Tolérance

Les nouvelles données déposées par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions tirées par la Commission. Aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été fournie pour l'étude CHRYSALIS. Les données de sécurité issues du PBRER sur la période du 9 décembre 2021 au 20 mai 2022 sont conformes aux données du RCP. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie ont été ajoutés au tableau 6 du RCP comme EI fréquents mais ne sont pas de nature à modifier les conclusions de tolérance de la Commission dans l'avis d'inscription. Compte-tenu du caractère non comparatif des données de tolérance de la comparaison indirecte, aucune conclusion ne peut être tirée. Les nouvelles données de sécurité recueillies dans le cadre de l'ATU sont cohérentes avec celles fournies dans l'avis d'inscription.

→ Discussion

Cette réévaluation repose sur les données finales de la période d'ATU, une mise à jour des données de survie globale de l'étude CHRYSALIS et une nouvelle étude de comparaison indirecte européenne (étude CATERPILLAR).

Compte tenu des limites méthodologiques majeures, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des données de comparaison indirecte. L'actualisation des données d'ATU a donné des résultats similaires à ceux de l'avis d'inscription.

La mise à jour des données de survie globale de l'étude CHRYSALIS est, du fait des limites méthodologiques (analyse post-hoc, non comparative, réalisée spécifiquement pour la réévaluation), purement exploratoire. Cependant, la durée de suivi des résultats fournis à l'appui de cette réévaluation est de plus de 31 mois, alors que le recul dans l'avis initial était uniquement de 12,5 mois. Les données suggèrent une médiane de survie globale d'environ 23 mois. Malgré les limites méthodologiques (étude non comparative, analyses exploratoires), la Commission juge, sur avis d'expert, qu'au regard du besoin médical et des alternatives disponibles, ces données préliminaires sont acceptables dans l'attente des résultats de phase III à venir très prochainement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance 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 à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Malgré le faible niveau de preuve des données, et dans l'attente de nouvelles données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que RYBREVANT (amivantamab), en monothérapie, est une option de traitement dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine.

Compte tenu de l'absence de donnée comparative de qualité méthodologique acceptable, la place de RYBREVANT (amivantamab) vis-à-vis des alternatives thérapeutiques disponibles (chimiothérapie) ne peut être précisée. Il convient de souligner que, dans ce contexte l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour des médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec une méthodologie adaptée.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le Tableau 1.

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer bronchique non à petites cellules 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.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi en raison de :
 - L'absence de données de comparaison robuste alors qu'il existait des comparateurs cliniquement pertinents disponibles ;
 - La faiblesse de la démonstration de son efficacité : données préliminaires issues d'une étude de phase I/II non comparative ;
 - Des événements indésirables de grades ≥ 3 survenant chez plus de 40 % des patients.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. 05 Comparateurs cliniquement pertinents).
- Il s'agit d'une option de traitement chez les patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 après échec d'un traitement à base de sels de platine.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer bronchique non à petites cellules et de son incidence ;
- du besoin médical très 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 impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par RYBREVANT (amivantamab) est faible dans l'indication de l'AMM.

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

La Commission conditionne le maintien du SMR faible à la réévaluation de cette spécialité dans un délai maximum d'un an à compter de la date de cet avis sur la base des résultats de l'étude de phase III réalisée en 1ère ligne chez des patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 (PAPILLON, résultats attendus au plus tard au 31 mars 2024).

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de RYBREVANT (amivantamab), fondée sur des données issues d'une étude de phase I/II non comparative ;
- de l'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement, considérant 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 ;
- du profil de tolérance, marqué par une incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 notée chez 41,8 % des patients ;
- du besoin médical mis en avant notamment par les experts ;

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel du dossier, RYBREVANT (amivantamab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine.

5.5 Population cible

La population cible de RYBREVANT (amivantamab) est représentée par les patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine.

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2018 à 46 363 ². Les CBNPC représentent 85 % des types histologiques, soit 39 409 patients. Les mutations de l'EGFR sont mises en évidence chez environ 10 % des patients atteints d'un cancer du poumon. Les mutations EGFR par insertion dans l'exon 20 sont rares et représentent environ 10 % des mutations EGFR, soit environ 1 % des CBNPC ^{4,5}. Ainsi, environ 390 patients atteints d'un CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 seraient diagnostiqués chaque année.

Le taux de réponse à la chimiothérapie en 2^{ème} ligne du CBNPC avancé est de 8 % à 12 %^{13,14}. Au total, entre 88 et 92 % des patients seraient en échec d'un traitement à base de sels de platine.

La population cible est estimée à environ 360 patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demande de données

La Commission souhaite être destinataire, dans un délai maximum d'un an, des résultats de l'étude de phase III en cours (PAPILLON) qui sont au plus tard au 31 mars 2024.

La Commission réévaluera RYBREVANT (amivantamab) à la lumière de ces données, et de toutes nouvelles données disponibles.

RYBREVANT 350 mg, 5 avril 2023

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