

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

amivantamab

RYBREVANT 350 mg,

solution à diluer pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 26 mars 2025

- Cancer bronchique non à petites cellules
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication : « En association au carboplatine et au pémétréxed, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20. »

Place dans la stratégie thérapeutique	Dans la prise en charge en première ligne chez l'adulte du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, RYBREVANT (amivantamab) en association au carboplatine et au pémétréxed constitue le traitement de première intention.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique de l'association de RYBREVANT (amivantamab) au carboplatine et au pémétréxed par rapport à la chimiothérapie par carboplatine et pémétréxed. Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité de RYBREVANT (amivantamab) en association au carboplatine et au pémétréxed par rapport à l'association carboplatine et pémétréxed sur la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (CRI), avec un HR = 0,395 (IC95% = [0,296 ; 0,528] ; p < 0,0001), dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert ; – d'une médiane de survie sans progression de 11,4 mois (IC95% = [9,79 ; 13,70]) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed (ACP) et de 6,7 mois (IC95% = [5,59 ; 7,33]) dans le groupe carboplatine + pémétréxed (CP) ;

- du taux de réponse objective évaluée par un CRI de 73,0 % (IC95% = [65,2 ; 79,9]) dans le groupe ACP et de 47,4 % (IC95% = [39,2 ; 55,6]) dans le groupe CP avec un OR = 2,97 (IC95% = [1,84 ; 4,79] ; $p < 0,0001$) ;
- de la pertinence modeste de la taille d'effet mesurée sur la médiane de la survie sans progression et du taux de réponse objective ;

et malgré :

- la réalisation en ouvert de l'étude ;
- l'effet bénéfique sur la survie sans progression essentiellement dû à une diminution des progressions alors que les décès sans progression sont augmentés, sans test comparant les incidences cumulées des décès sans progression entre les groupes de traitement ;
- l'absence de démonstration d'un impact sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie, en l'état actuel des données ;
- un excès de mortalité à court terme (8 premiers mois) ;
- l'absence de données sur les métastases cérébrales, avec une possible hétérogénéité d'effet selon leur présence, et sans test d'interaction ;
- l'absence de conclusion robuste pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- le profil de tolérance marqué par une fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 , d'événements indésirables graves et d'événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif d'au moins un traitement de l'étude, ainsi que par la survenue de réactions dermatologiques (notamment des rashes) et de réactions liées à la perfusion chez respectivement 90 % et 42 % des patients ;

la Commission considère que RYBREVANT 350 mg (amivantamab), solution à diluer pour perfusion, en association au carboplatine et au pémétrexed, apporte une amélioration du service médical rendu **mineure (ASMR IV)** par rapport à la chimiothérapie par carboplatine et pémétrexed

Population cible	La population cible est estimée entre 126 et 144 patients.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de survie globale de l'étude PAPILLON (résultats attendus pour fin 2025) au premier trimestre 2026.
Recommandations particulières	Sans objet.

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 PAPILLON	8
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Synthèse des données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	16
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	18
5.6 Demande de données	18
5.7 Autres recommandations de la Commission	18

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 – Mars 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « En association au carboplatine et au pémétrexed, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20. » La notion de CBNPC « avancé » est définie dans l'EPAR de RYBREVANT comme un cancer non résécable, ne pouvant être pris en charge par un traitement curatif.
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
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 9 décembre 2021 Date des rectificatifs et teneur : – 27/06/2024 : Extension d'indication faisant l'objet du présent avis Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statut particulier • Accès précoce pré-AMM (21 mars 2024) dans l'indication concernée par cette évaluation
Posologie dans l'indication évaluée	Quatre à 6 flacons selon le poids, toutes les semaines pendant les semaines 1 à 4, puis toutes les 3 semaines à partir de la semaine 7. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps bispécifique anti-EGFR-MET.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Aux Etats-Unis : RYBREVANT (amivantamab) dispose d'une AMM depuis le 01/03/2024 dans l'indication : « <i>RYBREVANT is indicated in combination with carboplatin and pemetrexed for the first-line treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations, as detected by an FDA-approved test.</i> » – En Europe : la prise en charge de RYBREVANT (amivantamab) est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie, dans l'indication de l'AMM.

Autres indications de l'AMM	RYBREVANT (amivantamab) est également indiqué : – « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine. », – « en association au carboplatine et au pémétréxed, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR. » – « en association au lazertinib, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations de l'EGFR par délétions dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21. »
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 21/03/2024¹, dans l'indication de l'AMM : « en association au carboplatine et au pémétréxed en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20. Les patients de stade IIIA opérables ne doivent pas être éligibles à la chirurgie » La CT a déjà évalué RYBREVANT (amivantamab) dans une autre indication (en 2^e ligne et plus) « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20, après échec d'un traitement à base de sels de platine » et lui a octroyé un SMR faible et une ASMR V dans son avis du 05/04/2023². Lors de cette réévaluation, la Commission de Transparence (CT) a souhaité être destinataire, dans un délai maximum d'un an, des résultats de l'étude PAPILLON (présentée ci-dessous).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 12 mars 2025. • Date d'adoption : 26 mars 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente près de 85 % de l'ensemble des cancers du poumon³.

Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont les :

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/rybrevant_decision_et_avisct-ap323.pdf

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20128_RYBREVANT_PIC_REEV_AvisDef_CT20128%20.pdf

³ Cancer du poumon : points clés. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Les-points-cles> (Consulté le 16/01/2025)

- carcinomes épidermoïdes (15 % à 25 % des cas) ;
- carcinomes non épidermoïdes (75 % à 85 % des cas) : adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules notamment.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Selon les données de la base américaine (USA) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), entre 2014 et 2020, la survie relative à 5 ans depuis le diagnostic était de 8,9 % pour les stades métastatiques (stade IV), de 35,9 % pour les stades localement avancés (stade III), et de 63,7 % pour les stades localisés (stades I-II)⁴.

Les symptômes du cancer bronchique ne sont pas spécifiques, et peuvent être respiratoires, ORL, altération de l'état général, syndromes paranéoplasiques, et/ou selon les localisations des métastases⁵. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement⁶.

Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2^e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^e chez la femme parmi les tumeurs solides avec 52 777 nouveaux cas estimés en France métropolitaine en 2023⁷. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans avec une majorité des diagnostics (70 à 80 %)⁸ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques.

Dans les CBNPC non épidermoïdes, une mutation activatrice de l'EGFR est retrouvée dans environ 15 % des cas en France, dont environ 4 % sont des mutations par insertion dans l'exon 20⁹.

2.2 Prise en charge actuelle

En première ligne chez les patients atteints d'un CBNPC avancé non résécables ou opérables avec mutations EGFR par insertion dans l'exon 20, le référentiel AURA (Auvergne-Rhône-Alpes) 2024¹⁰ recommande :

- de privilégier l'inclusion dans un essai clinique,
- ou, à défaut, d'opter pour une association de chimiothérapie (chimiothérapie ± bevacizumab).

Le référentiel AURA 2024 mentionne également l'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed, suivie d'une maintenance avec pémétréxed et amivantamab, lorsque l'amivantamab sera disponible en France.

En 2^e ligne, l'amivantamab est recommandé après échec d'un traitement à base de sels de platine, il est pris en charge dans cette indication.

⁴ SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (Consulté le 16/01/2025)

⁵ InCA – Cancer du poumon : les symptômes possibles. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Symptômes> (Consulté le 16/01/2025)

⁶ InCA – Cancer du poumon : Qualité de vie. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-poumon/Qualite-de-vie> (Consulté le 16/01/2025)

⁷ Santé Publique France – Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendance depuis 1990. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/article/incidences-principaux-cancers-en-france-metropolitaine-en-2023-et-tendances-depuis-1990> (Consulté le 16/01/2025)

⁸ HAS – Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaires – 2013. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb_091013.pdf (Consulté le 16/01/2025)

⁹ Chouaid C, Filleron T, Debrieuve D, et al. A Real World Study of Patients with Advanced Non squamous Non small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion: Clinical Characteristics and Out. Targeted Oncology. 2021

¹⁰ Référentiel AURA 2024 - Cancer bronchique non à petites cellules. Disponible en ligne : <https://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/texte-integral-sur-le-referentiel/> (Consulté le 16/01/2025)

Par ailleurs, les mutations EGFR par insertion dans l'exon 20 constituent classiquement une résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase habituels¹⁰, les rendant inefficaces dans ce contexte.

Comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Générique du cisplatine Accord, Hikma, Teva, Viatris	Cancers bronchiques	NA	NA	NA
Générique du carboplatine Accord, Arrow, Hikma, Hospira, Medac, Teva, Viatris	Carcinome bronchique à petites cellules	NA	NA	NA
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre et génériques	Cancer du poumon non à petites cellules avancé en monothérapie ou en association avec d'autres chimiothérapies	16/03/2016 (Renouvellement d'inscription)	Important	NA
GEMZAR (gemcitabine) Pfizer et génériques	En association au cisplatine en 1re 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 (docétaxel) Sanofi-Aventis et génériques	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine.
TAXOL (paclitaxel) BMS et génériques	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée	NA	NA	NA
ALIMTA (pémétrédex) Lilly et génériques	En association au cisplatine en 1re ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du CBNPC, non épidermoïde.
AVASTIN (bevacizumab) ROCHE et génériques	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde	25/05/2016 (Réévaluation)	Important	ASMR V dans la prise en charge de 1 ^{ère} ligne du CBNPC, non épidermoïde.

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

- TAGRISSO (osimertinib) : bien que son libellé d'AMM n'exclût pas spécifiquement les patients ayant une mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, la Commission a rappelé dans son avis

du 18 mars 2020¹¹ que ces patients n'avaient pas été évalués dans l'étude FLAURA. La Commission considère donc qu'il ne s'agit pas d'un CCP.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de RYBREVANT (amivantamab) repose sur les résultats d'une étude de phase III (PAPILLON) réalisée chez des patients ayant un CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique avec une mutation activatrice par insertion dans l'exon 20 du gène de l'EGFR.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude PAPILLON

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique, internationale, de phase 3, comparative, randomisée, ouverte, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed en termes de survie sans progression (SSP).

L'étude a débuté le 02/12/2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 03/05/2023.

Les principaux critères d'inclusion de cette étude étaient :

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

Les principaux critères de non-inclusion de cette étude étaient :

- les patients ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur au stade localement avancé ou métastatique avec les exceptions suivantes :
 - les doublets de chimiothérapies adjuvantes ou néoadjuvantes antérieures à base de sels de platine étaient autorisés si terminés au moins 12 mois avant l'inclusion ;
 - un traitement antérieur par ITK anti-EGFR en monothérapie était autorisé s'il avait été administré pendant moins de 8 semaines, s'il avait été arrêté au moins 2 semaines ou 4 demi-

¹¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18220_TAGRISSO_PIC_EI_AvisDef_CT18220.pdf

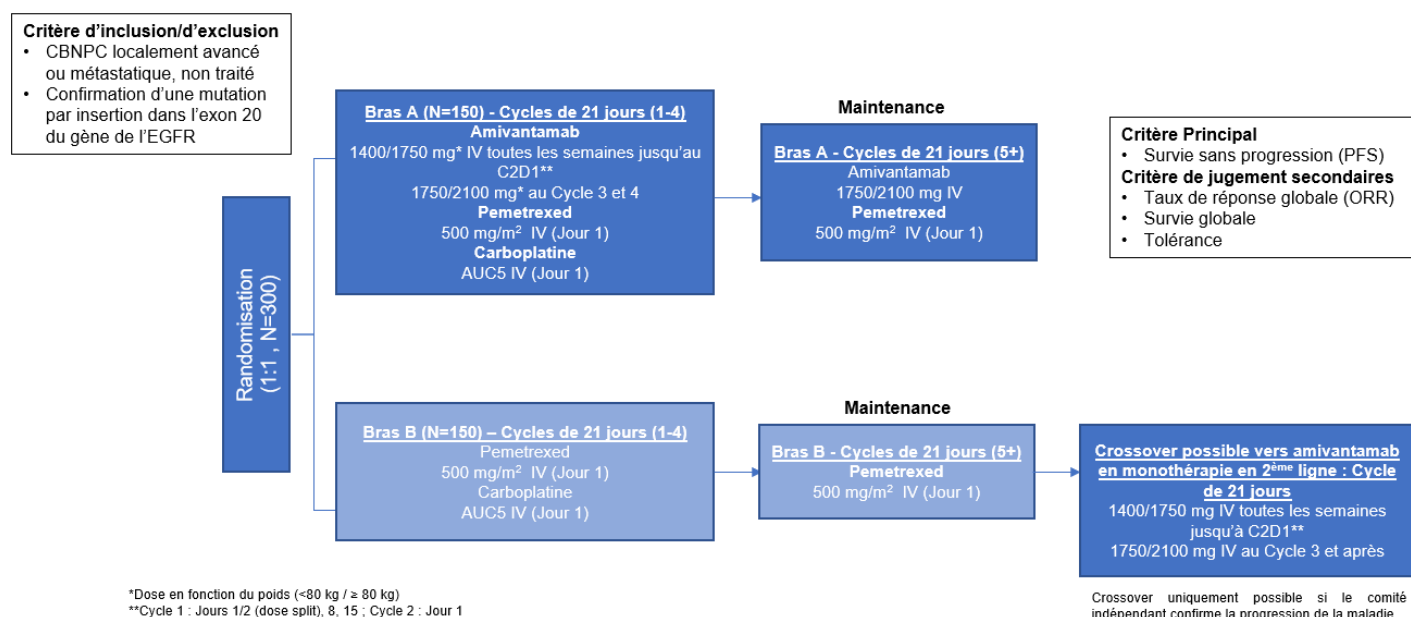
vies avant randomisation, et en l'absence de réponse radiologique ; un traitement antérieur par ITK ciblant l'insertion dans l'exon 20 (TAK788 ou poziotinib) n'était pas autorisé.

Traitements reçus

Un total de 308 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe ACP (n = 153 patients) : association amivantamab + carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles de 21 jours, puis maintenance par amivantamab + pémétrexed ;
- Groupe CP (n = 155 patients) : association carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles de 21 jours, puis maintenance par pémétrexed.

Le schéma de l'étude est détaillé ci-dessous :



La radiothérapie localisée et limitée de courte durée à des fins palliatives pour des lésions non ciblées était autorisée pendant l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- statut de performance ECOG (0 / 1) ;
- antécédents de métastases cérébrales (oui / non) ;
- utilisation antérieure d'ITK EGFR (oui / non).

Les patients étaient traités jusqu'à la confirmation d'une progression par le comité indépendant, le retrait de consentement, la décision de l'investigateur, ou la non-compliance.

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

Population de l'étude

Parmi les patients inclus, 306 patients (151 patients (98,7 %) dans le groupe CP et 155 patients (100 %) dans le groupe ACP) ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude, constituant ainsi la « population de tolérance » de l'étude.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes de traitement. L'âge médian à l'inclusion était de 62 ans, avec une majorité de femmes (58 %). La majorité des patients avaient un score ECOG 1 (65 %), étaient non-fumeurs (58 %), sans antécédents de métastases cérébrales à l'inclusion (77 %), avaient été diagnostiqués au stade métastatique (84 %) et n'avaient jamais reçu d'ITK anti-EGFR auparavant (99 %). Les patients d'origine asiatique représentaient 61,4 % des patients inclus, tandis que ceux d'origine caucasienne en représentaient 36,0 %.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (CRI) et définie comme le temps entre la randomisation et la date de progression objective de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou le décès.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

- **Le taux de réponse objective (TRO)**, défini comme la proportion de patients ayant une réponse complète (RC) ou partielle (RP) évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (CRI) selon les critères RECIST v1.1.
- **La survie globale (SG)**, définie comme le temps entre la date de la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

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

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

Aucune analyse intermédiaire n'était prévue pour le critère principal (SSP), son analyse était prévue lorsque 300 événements de SSP auront été rapportés.

Une analyse intermédiaire et une analyse finale (AF) étaient prévues pour l'évaluation de la SG :

- l'analyse intermédiaire était prévue au moment de l'analyse principale de la SSP ;
- l'analyse finale était prévue environ 48 mois après la randomisation du premier patient, après environ 210 décès.

Les seuils de significativité pour les analyses de la survie globale étaient déterminés en utilisant la méthode de O'Brien Fleming, avec un seuil de 0,0008 bilatéral alloué pour l'analyse intermédiaire et 0,0498 bilatéral alloué pour l'analyse finale.

Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal a été effectuée sur les données au 03/05/2023, après la survenue de 216 événements et après un suivi médian de 14,6 mois dans le groupe ACP et 15,5 mois dans le groupe CP. Selon le plan d'analyse statistique, cette analyse devait être effectuée après la survenue d'environ 200 événements.

L'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed a démontré sa supériorité par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed sur la survie sans progression évaluée par un CRI : HR = 0,395 (IC95% = [0,296 ; 0,528] ; p < 0,0001).

La médiane de survie sans progression a été de 11,4 mois (IC95% = [9,79 ; 13,70]) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétrexed contre 6,7 mois (IC95% = [5,59 ; 7,33]) dans le groupe carboplatine + pémétrexed.

La majorité des événements étaient des progressions (75/84, soit 89,2 %, dans le groupe ACP, et 126/132, soit 95,5 %, dans le groupe CP).

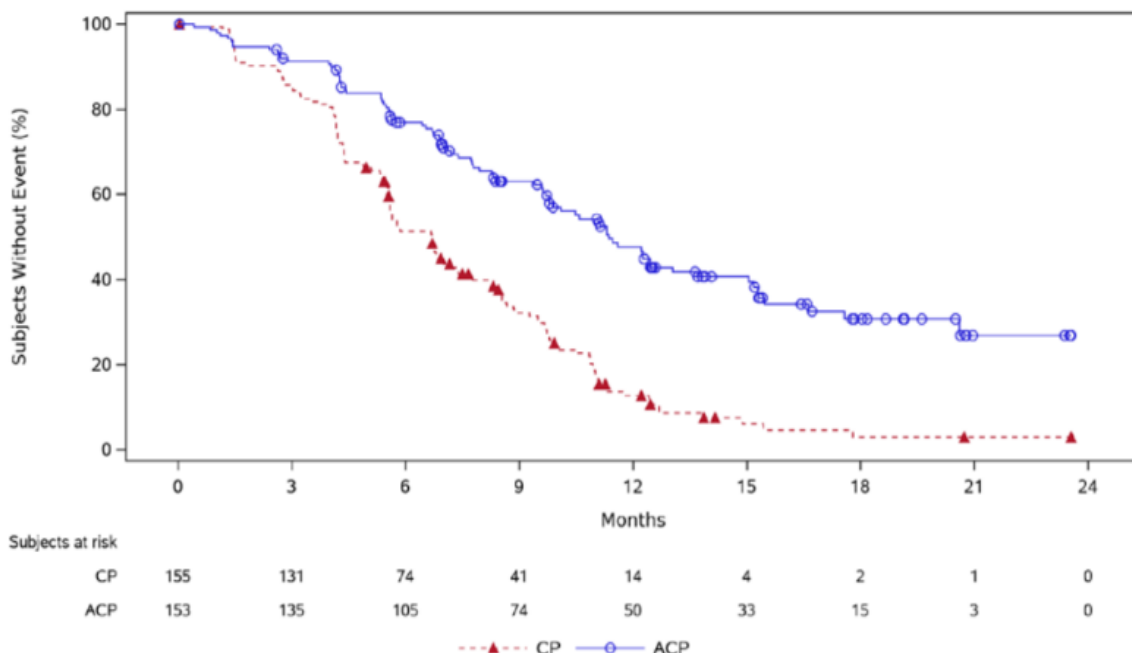


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression évaluée par le CRI - cut-off du 3 mai 2023

La majorité des censures étaient dues à la date de cut-off : 60/69 censures dans le groupe ACP et 20/23 dans le groupe CP. Il y a eu 4 retraits de consentement dans le groupe ACP et aucun dans le groupe CP.

Les résultats de l'analyse de sensibilité de la survie sans progression évaluée par l'investigateur et de l'analyse de sensibilité ne censurant pas les progressions/décès survenus après avoir manqué 2 évaluations ou plus sont cohérents avec les résultats de l'analyse principale de la survie sans progression.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

➔ Le taux de réponse objective (TRO)

L'association amivantamab + carboplatine + pémétrexed a démontré sa supériorité par rapport à l'association carboplatine + pémétrexed sur le taux de réponse objective évalué par un CRI : OR = 2,97 (IC95% = [1,84 ; 4,79] ; p < 0,0001).

Le TRO était de 73,0 % (IC95% = [65,2 ; 79,9]) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétrexed et de 47,4 % (IC95% = [39,2 ; 55,6]) dans le groupe carboplatine + pémétrexed. Il s'agissait majoritairement de réponses partielles (respectivement 69,1 % et 46,7 % dans les deux groupes de traitement) et de maladies stables (respectivement 19,1 % et 40,8 % dans les deux groupes de traitement).

→ La survie globale (SG)

L'analyse intermédiaire de la SG était planifiée au moment de l'analyse principale de la SSP, lorsque 85 décès seraient rapportés. À la date de cette analyse (3 mai 2023), un total de 70 décès a été rapportés, dont 28 (18,3 %) dans le groupe ACP et 42 (27,1 %) dans le groupe CP. De plus, 65 patients du groupe CP ont bénéficié d'un switch vers l'amivantamab en monothérapie après progression de leur maladie.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et le groupe carboplatine + pémétréxed en termes de survie globale, lors de cette analyse intermédiaire : HR = 0,675 (IC95% = [0,418 ; 1,090] ; p = NS).

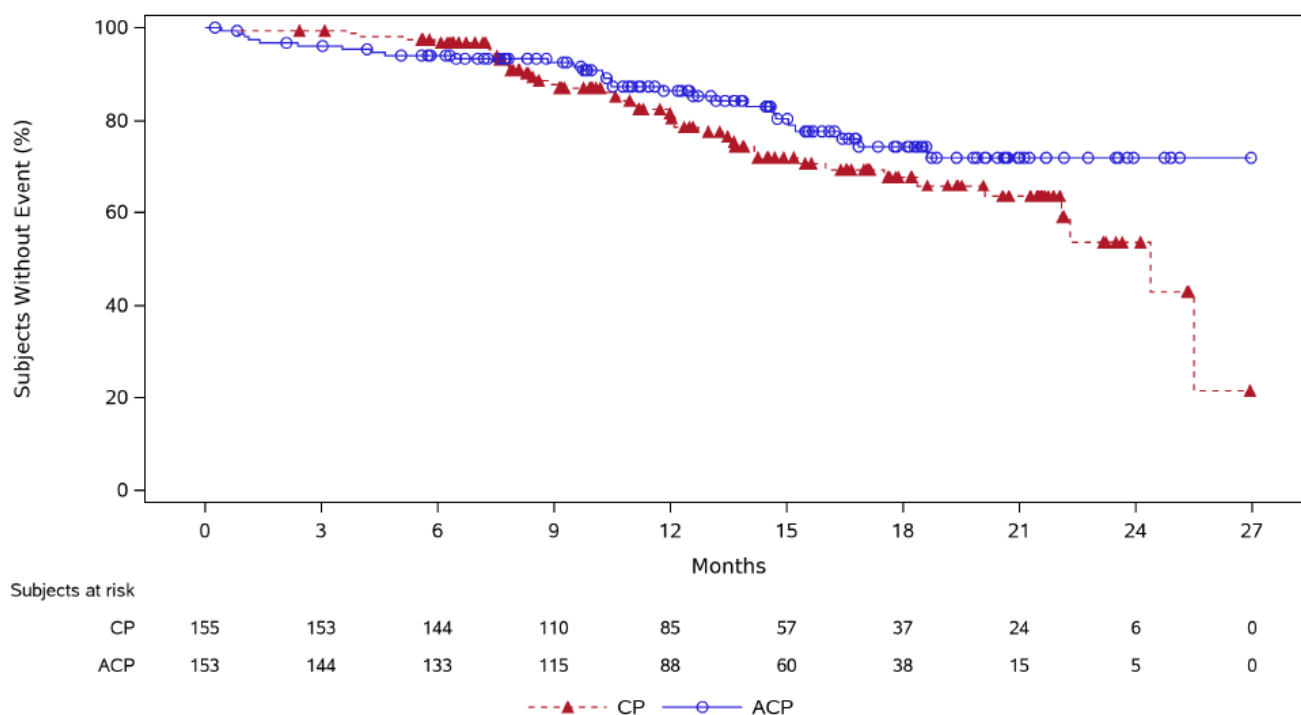


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale - cut-off du 3 mai 2023

L'analyse finale de la survie globale est planifiée environ 48 mois après la randomisation du premier patient, après environ 210 décès. Les résultats de cette analyse devraient être soumis à l'EMA au quatrième trimestre de 2025 (EPAR de RYBREVANT).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PAPILLON dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires EORTC QLQ-C30¹² et PROMIS-PF¹³. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses et de la réalisation en ouvert de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

¹² European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

¹³ Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function

3.3 Profil de tolérance

→ Données des études cliniques

La population de tolérance de l'étude PAPILLON était composée de 151 patients dans le groupe ACP et de 155 patients dans le groupe CP.

A la date du cut-off du 03/05/2023, la durée médiane de traitement était de 9,7 mois (13 cycles) dans le groupe ACP et de 6,7 mois (10 cycles) dans le groupe CP.

La proportion d'événements indésirables (EI) de grade ≥ 3 était de 75,5 % dans le groupe ACP et 53,5 % dans le groupe CP. Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés dans le groupe ACP étaient la neutropénie (33,1 %), la leucopénie (11,3 %), le rash (11,3 %) et l'anémie (10,6 %). Dans le groupe CP, les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés étaient la neutropénie (22,6 %), l'anémie (12,3 %) et la thrombopénie (10,3 %).

La proportion d'EI graves était de 37,1 % dans le groupe ACP et 31,0 % dans le groupe CP. La proportion d'EI ayant entraîné l'arrêt définitif d'au moins un traitement de l'étude était de 23,8 % dans le groupe ACP et 10,3 % dans le groupe CP. Parmi les 36 patients du groupe ACP ayant présenté un EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un traitement de l'étude, 17 patients (11,3 %) ont arrêté l'amivantamab, 13 patients (8,6 %) ont arrêté le carboplatine et 28 patients (18,5 %) ont arrêté le pémétréxed. Parmi les 16 patients du groupe CP ayant présenté un EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un traitement de l'étude, 3 patients (1,9 %) ont arrêté le carboplatine et 13 patients (8,4 %) ont arrêté le pémétréxed.

Sept patients (4,6%) ont eu au moins un EI ayant conduit au décès dans le groupe ACP (un patient ayant présenté arrêt cardio-respiratoire dû à une fibrillation ventriculaire dans le cadre d'une infiltration tumorale au niveau cardiaque et considéré lié à l'amivantamab, 2 décès ont été considérés liés au carboplatine et au pémétréxed et 2 décès étaient associés à la COVID-19) et quatre patients (2,6 %) ont eu au moins un EI ayant conduit au décès dans le groupe CP (dont deux décès considérés liés au carboplatine et au pémétréxed).

Parmi les 7 EI ayant conduit au décès dans le groupe ACP, 6 se sont produits pendant les 3 premiers mois, et 1 sur 4 décès pendant les 3 premiers mois de traitement dans le groupe CP.

Tableau 2 : Résumé des événements indésirables dans la population de tolérance de l'étude PAPILLON

Population de tolérance	ACP (N=151)	CP (N=155)
Patient ayant présenté au moins un EI, n (%)		
EI	151 (100)	152 (98,1)
EI liés aux traitements	151 (100)	146 (94,2)
EI de grade ≥ 3	114 (75,5)	83 (53,5)
EI de grade ≥ 3 liés aux traitements	100 (66,2)	57 (36,8)
EI graves	56 (37,1)	48 (31,0)
EI graves liés au traitement	36 (23,8)	16 (10,3)
EI ayant conduit au décès	7 (4,6)	4 (2,6)
EI ayant conduit aux décès liés aux traitements	3 (2,0)	2 (1,3)
EI ayant entraîné une réduction de dose d'au moins un des traitements	73 (48,3)	35 (22,6)
EI ayant entraîné une interruption d'au moins un des traitements	104 (68,9)	56 (36,1)

Des EI d'intérêt particulier ont été rapporté chez 92,1 % des patients du groupe ACP et chez 19,4 % des patients du groupe CP :

- réactions dermatologiques (dont des rashes) : 89,4 % dans le groupe ACP et 18,1 % dans le groupe CP ;
- réactions liées à la perfusion : 41,7 % dans le groupe ACP et 1,3 % dans le groupe CP ;
- pneumonies/pneumopathies interstitielles : 2,6 % dans le groupe ACP et aucune dans le groupe CP.

→ Données après switch

Sur les 65 patients du groupe CP ayant reçu l'amivantamab en monothérapie après switch :

- La proportion d'EI de grade ≥ 3 était de 37 % (75 % dans le groupe ACP sans switch).
- La proportion d'EI graves était de 26 % (37 % dans le groupe ACP sans switch).
- Un EI conduisant au décès a été observé chez 2 patients (3 %). Les deux événements ont été évalués non liés à l'amivantamab par l'investigateur (Sept patients (5 %) ont eu au moins un EI ayant conduit au décès dans le groupe ACP sans switch).
- Quatre patients (6 %) ont interrompu le traitement par l'amivantamab en raison d'EI considérés comme liés à l'amivantamab (17 patients (11 %) ont arrêté l'amivantamab dans le groupe ACP sans switch).

→ Données du PGR

Le résumé des risques du PGR de RYBREVANT (amivantamab) (version 3.1, 27/06/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Réactions liées à la perfusion
Risques importants potentiels	Hépatotoxicité Altération de la fertilité et toxicité embryofœtale
Informations manquantes	Aucune

→ Données du RCP

Dans le cadre de l'extension d'indication en 1^{re} ligne de CBNPC avancé avec mutation EGFR par insertion dans l'exon 20, la rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP de RYBREVANT a été mise à jour pour prendre en compte les données de sécurité issue de l'étude PAPILLON en y incluant les EI suivants :

- Fièvre (très fréquent avec l'amivantamab en monothérapie et avec l'amivantamab en association avec carboplatine-pémétrexed).
- Hémorroïdes (fréquent avec l'amivantamab en monothérapie et très fréquent avec l'amivantamab en association avec carboplatine-pémétrexed).
- Thromboembolies veineuses, uniquement avec l'association amivantamab-carboplatine-pémétrexed (très fréquent).

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Il existe d'autres programmes d'essais cliniques visant à évaluer l'amivantamab dans une formulation sous-cutanée (études PALOMA 2 et 3), ainsi que d'autres études portant notamment sur la tolérance et la prévention d'événements indésirables (études SKIPPIrr et COCOON).

4. Discussion

Au total, l'association RYBREVANT (amivantamab) + carboplatine + pémétréxed a démontré sa supériorité par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed dans une étude randomisée, en ouvert (PAPILLON) conduite chez 308 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation EGFR par insertion dans l'exon 20 :

- sur la survie sans progression évaluée par un CRI selon les critères RECIST v1.1 : HR = 0,395 (IC95% = [0,296 ; 0,528] ; $p < 0,0001$), avec des médianes respectives de 11,4 mois vs 6,7 mois ;
- sur le taux de réponse objective évaluée par un CRI selon les critères RECIST v1.1 : 73,0 % (IC95% = [65,2 ; 79,9]) dans le groupe ACP versus 47,4 % (IC95% = [39,2 ; 55,6]) dans le groupe CP : OR = 2,97 (IC95% = [1,84 ; 4,79] ; $p < 0,0001$).

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

- l'étude PAPILLON a été réalisée en ouvert ;
- la différence de survie sans progression est essentiellement due à une diminution des progressions alors que les décès sans progression sont augmentés, sans test comparant les incidences cumulées des décès sans progression entre les groupes de traitement ;
- l'absence de données sur les métastases cérébrales (que ce soit les métastases présentes au diagnostic initial ou celles survenant de manière secondaire), avec une possible hétérogénéité d'effet selon leur présence (sans test formel d'interaction) ;
- le taux de réponse objective n'est pas un critère de jugement pertinent dans ce contexte ;
- le taux de réponse objective a concerné majoritairement des réponses partielles (respectivement 69,1 % et 46,7 % dans les deux groupes de traitement) avec peu de réponses complètes (respectivement 3,9 % et 0,7 % dans les deux groupes de traitement), le taux de maladies stables était respectivement de 19,1 % et 40,8 % dans les deux groupes de traitement ;

- l'absence de différence mise en évidence sur la survie globale, en l'état actuel des données ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie ;
- le profil de tolérance de l'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed, marqué par une fréquence élevée d'EI de grades ≥ 3 (respectivement 75,5 % et 53,5 %), d'EI graves et d'EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un traitement, ainsi que par la survenue de réactions dermatologiques (notamment des rashes) et de réactions liées à la perfusion chez respectivement 90 % et 42 % des patients.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la survie globale et sur la qualité de vie 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

→ Dans le périmètre du remboursement :

Dans la prise en charge en première ligne chez l'adulte du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20, RYBREVANT (amivantamab) en association au carboplatine et au pémétréxed constitue le traitement de première intention.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité,

- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

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 par RYBREVANT 350 mg (amivantamab), solution à diluer pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RYBREVANT 350 mg (amivantamab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de RYBREVANT (amivantamab) en association au carboplatine et au pémétréxed par rapport à l'association carboplatine et pémétréxed sur la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (CRI), avec un HR = 0,395 (IC95% = [0,296 ; 0,528] ; $p < 0,0001$), dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert ;
- d'une médiane de survie sans progression de 11,4 mois (IC95% = [9,79 ; 13,70]) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed (ACP) et de 6,7 mois (IC95% = [5,59 ; 7,33]) dans le groupe carboplatine + pémétréxed (CP) ;
- du taux de réponse objective évaluée par un CRI de 73,0 % (IC95% = [65,2 ; 79,9]) dans le groupe ACP et de 47,4 % (IC95% = [39,2 ; 55,6]) dans le groupe CP avec un OR = 2,97 (IC95% = [1,84 ; 4,79] ; $p < 0,0001$) ;
- de la pertinence modeste de la taille d'effet mesurée sur la médiane de la survie sans progression et du taux de réponse objective ;

et malgré :

- la réalisation en ouvert de l'étude ;
- l'effet bénéfique sur la survie sans progression essentiellement dû à une diminution des progressions alors que les décès sans progression sont augmentés, sans test comparant les incidences cumulées des décès sans progression entre les groupes de traitement ;
- l'absence de démonstration d'un impact sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie, en l'état actuel des données ;
- un excès de mortalité à court terme (8 premiers mois) ;
- l'absence de données sur les métastases cérébrales, avec une possible hétérogénéité d'effet selon leur présence, et sans test d'interaction ;
- l'absence de conclusion robuste pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- le profil de tolérance marqué par une fréquence élevée événements indésirables de grades ≥ 3 , d'événements indésirables graves et d'événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif d'au moins un traitement de l'étude, ainsi que par la survenue de réactions dermatologiques (notamment des rashes) et de réactions liées à la perfusion chez respectivement 90 % et 42 % des patients ;

la Commission considère que RYBREVANT 350 mg (amivantamab), solution à diluer pour perfusion, en association au carboplatine et au pémétrexed, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie par carboplatine et pémétrexed.

5.5 Population cible

La population cible de RYBREVANT (amivantamab) est représentée par les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20.

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2023 à 52 777⁷. De 70 % à 80 % des diagnostics de cancer du poumon sont réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques¹⁴, soit 36 944 à 42 222 patients.

Les CBNPC représentent 85 % des types histologiques³, soit 31 402 à 35 888 patients. Les mutations de l'EGFR sont mises en évidence chez environ 10 % des patients atteints d'un cancer de CBNPC¹⁵, soit 3 140 à 3 589 patients. Les mutations par insertion dans l'exon 20 représentent environ 4 % des mutations activatrices de l'EGFR⁹, soit 126 à 144 patients.

La population cible est estimée entre 126 et 144 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de survie globale de l'étude PAPILLON (résultats attendus pour fin 2025) au premier trimestre 2026.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

¹⁴ HAS – Guide du parcours du soin – Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancers broncho-pulmonaires – 2013. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf (Consulté le 17/02/2025)

¹⁵ Institut National du Cancer (INCa). Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /État des lieux et enjeux. e-cancer.fr (Consulté le 23/01/2025)