

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, 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. »**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | <p>Dans la prise en charge 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, RYBREVANT (amivantamab) en association au carboplatine et au pémétréxed constitue le traitement de première intention.</p> <p>A noter que l'efficacité et la tolérance de l'association de RYBREVANT (amivantamab) au carboplatine et au pémétréxed n'ont pas été évalués chez les patients atteints d'un CBNPC d'<b>histologie épidermoïde</b> ou <b>en échec d'un précédent traitement comprenant un ITK de l'EGFR de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>e</sup> génération.</b></p> |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>           | <b>IMPORTANT</b> dans le périmètre de l'AMM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>       | Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

## 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 la chimiothérapie par carboplatine et pémétréxed sur la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (CRI), avec un HR = 0,48 (IC95% = [0,36 ; 0,64] ;  $p < 0,0001$ ), dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert ;
- d'une médiane de survie sans progression de 6,3 mois (IC95% = [5,55 ; 8,41]) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed (ACP) et de 4,2 mois (IC95% = [4,04 ; 4,44]) dans le groupe carboplatine + pémétréxed (CP) ;
- du taux de réponse objective évaluée par un CRI de 63,8 % (IC95% = [55,0 ; 72,1]) dans le groupe ACP et de 36,2 % (IC95% = [30,3 ; 42,3]) dans le groupe CP avec un OR = 3,10 (IC95% = [2,00 ; 4,80] ;  $p < 0,0001$ ) ;
- 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 ;
- les amendements importants ayant porté sur les hypothèses de l'essai MARIPOSA-2, et notamment sur l'association d'intérêt et la posologie, avec la sélection en cours d'essai d'une seule association d'intérêt ;
- 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 ;
- l'absence de conclusion robuste pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- un possible biais d'attrition lié au nombre de sujets non traités (7,6 % des patients inclus dans le groupe CP, contre 0,8 % dans le groupe ACP) et de retraits de consentement (11,0 % des patients inclus dans le groupe CP, contre 4,6 % dans le groupe ACP) ;
- le profil de tolérance marqué par une fréquence élevée d'événements indésirables de grades  $\geq 3$ , 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 71 % et 59 % des patients, ;
  - d'événements thromboemboliques veineux chez 10 % des patients ;

La Commission considère que RYBREVANT 350 mg (amivantamab), solution à diluer pour perfusion, en association au carboplatine et au pémétréxed apporte

|                                      |                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                      | une amélioration du service médical rendu <b>mineure (ASMR IV)</b> par rapport à la chimiothérapie par carboplatine et pémétrexed.                                      |
| <b>Population cible</b>              | La population cible est estimée entre 784 et 896 patients.                                                                                                              |
| <b>Demande de données</b>            | La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de survie globale de l'étude MARIPOSA-2 (résultats attendus pour courant 2025) au premier trimestre 2026. |
| <b>Recommandations particulières</b> | Sans objet.                                                                                                                                                             |

# Sommaire

---

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                                | <b>5</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                   | <b>6</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée           | 6         |
| 2.2 Prise en charge actuelle                                      | 7         |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                  | 9         |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                    | <b>9</b>  |
| 3.1 Données disponibles                                           | 9         |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité                             | 10        |
| 3.2.1 Etude MARIPOSA-2                                            | 10        |
| 3.3 Synthèse des données d'utilisation                            | 17        |
| 3.4 Modification du parcours de soins                             | 17        |
| 3.5 Programme d'études                                            | 17        |
| <b>4. Discussion</b>                                              | <b>18</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>         | <b>19</b> |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique           | 19        |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 19        |
| 5.3 Service Médical Rendu                                         | 19        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu                         | 20        |
| 5.5 Population cible                                              | 21        |
| 5.6 Demande de données                                            | 21        |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission                       | 21        |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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      | <b>Indication de l'AMM</b> : « 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. »                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | amivantamab (L01FX18)<br><b>RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion</b><br>– 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<br>Date des rectificatifs et teneur :<br>– 22/08/2024 : Extension d'indication faisant l'objet du présent avis<br>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Conditions et statuts                      | – <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament en réserve hospitalière (RH)</li> <li>• Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie</li> <li>• Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</li> </ul> – <b>Statuts particuliers</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Accès précoce pré-AMM (11 juillet 2024) dans l'indication concernée par cette évaluation</li> </ul>                                                                                                                                                                      |
| 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.<br>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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Aux Etats-Unis : la FDA a octroyé une AMM le 19/09/2024 dans l'indication : « <i>in combination with carboplatin and pemetrexed for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 19 deletions or exon 21 L858R substitution mutations, whose disease has progressed on or after treatment with an EGFR tyrosine kinase inhibitor</i> ».</li> <li>– En Europe : RYBREVANT (amivantamab) est en cours d'évaluation pour la prise en charge au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. Il est pris en charge en Allemagne et au Luxembourg dans l'indication de l'AMM faisant l'objet de la demande.</li> </ul> |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Autres indications de l'AMM</b>        | <p>RYBREVANT (amivantamab) est également indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– « 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. »</li> <li>– « en association au carboplatine et au pémétréxed, en première ligne de traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20. »</li> <li>– « 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. »</li> </ul> |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b> | <p>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 11/07/2024<sup>1</sup>, dans une indication restreinte par rapport à l'AMM : « 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 <b>de troisième génération.</b> »</p>                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Evaluation par la Commission</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 12 mars 2025.</li> <li>• Date d'adoption : 26 mars 2025.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## 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 poumon<sup>2</sup>.

Les formes les plus fréquentes de CBNPC sont les :

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

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

Le stade de la maladie au diagnostic est un facteur pronostique majeur. Selon les données de la base américaine (USA) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), entre 2014 et 2020, la survie

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

<sup>2</sup> 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)

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)<sup>3</sup>.

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 métastases<sup>4</sup>. Comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer du poumon peut être impactée durablement<sup>5</sup>.

## Épidémiologie

Le cancer bronchique est le 2<sup>e</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3<sup>e</sup> chez la femme parmi les tumeurs solides avec 52 777 nouveaux cas estimés en France métropolitaine en 2023<sup>6</sup>. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans avec une majorité des diagnostics (70 à 80 %)<sup>7</sup> 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<sup>8</sup>. Les mutations dites « communes » de l'EGFR, à savoir les mutations par délétions dans l'exon 19 et les substitutions L858R sont retrouvées en France dans 80 %<sup>9</sup> des mutations de l'EGFR.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Le libellé de l'actuelle demande mentionne la prise en charge des patients ayant un CBNPC « avancé ». Cela peut concerner les stades localement avancés (stades III) et les stades métastatiques (stade IV).

Les recommandations en vigueur sont celles du référentiel AURA (Auvergne-Rhône-Alpes) 2024<sup>10</sup>.

Chez les patients atteints d'un CBNPC de stade IIIA réséqués présentant une mutation de l'EGFR par substitution L858R dans l'exon 21 ou par délétion dans l'exon 19, après une chimiothérapie adjuvante, TAGRISSO (osimertinib), inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de 3<sup>e</sup> génération, est recommandé pendant 3 ans.

Pour les stades avancés, c'est-à-dire non accessibles à une stratégie curative, avec mutation activatrice de l'EGFR :

- Le traitement de 1<sup>re</sup> ligne, repose sur TAGRISSO (osimertinib).
- En cas de progression sous TAGRISSO (osimertinib), l'inclusion dans des essais cliniques doit être privilégiée. À défaut, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée si aucune mutation ciblable n'est identifiée.

<sup>3</sup> SEER database – Lung and bronchus cancer. Disponible en ligne : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (Consulté le 16/01/2025)

<sup>4</sup> 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)

<sup>5</sup> 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)

<sup>6</sup> 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)

<sup>7</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf) (Consulté le 16/01/2025)

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> Basse C, Swalduz A, Mc Leer A, et al. Carcinome bronchique non à petites cellules : nouvelles addictions oncogéniques, diagnostic et perspectives. Revue des Maladies Respiratoires. mai 2021;38(5):477-88

<sup>10</sup> 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)

- L'osimertinib n'a pas d'indication en deuxième ligne et lignes ultérieures en l'absence de documentation de mutation T790M.
- En cas de progression sous ITK de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération, TAGRISSO (osimertinib) est le standard thérapeutique, notamment chez les patients avec une mutation T790M. L'inclusion dans un essai clinique est à privilégier en cas d'identification d'autres mécanismes moléculaires de résistance, ou à défaut, une chimiothérapie à base de sels de platine.

Les mutations acquises sous osimertinib confèrent également une résistance aux autres ITK inhibiteurs de l'EGFR (**avis d'expert**). Ces derniers n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients qui progressent sous osimertinib.

Dans la mesure où les inhibiteurs de tyrosine kinase de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération se lient au domaine intracellulaire de l'EGFR, tandis que l'amivantamab se lie au domaine extracellulaire, il n'est pas attendu que les mutations de résistance acquises sous ITK de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération impactent l'activité de l'amivantamab. De ce fait, l'efficacité présumée de RYBREVANT (amivantamab) chez les patients traités par ITK de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération serait la même que celle des patients traités par osimertinib (cf. EPAR).

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### ➔ Traitements médicamenteux

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

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

| NOM (DCI)<br>Laboratoire                                                                | Indication de l'AMM                                                                                                                                                                                                        | Date de l'avis                               | SMR       | ASMR                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------|
| Générique du cisplatine<br><b>Accord, Hikma, Teva, Viatris</b>                          | Cancers bronchiques                                                                                                                                                                                                        | NA                                           | NA        | NA                                                          |
| Générique du carboplatine<br><b>Accord, Arrow, Hikma, Hospira, Medac, Teva, Viatris</b> | Carcinome bronchique à petites cellules                                                                                                                                                                                    | NA                                           | NA        | NA                                                          |
| NAVELBINE (vinorelbine)<br><b>Pierre Fabre et génériques</b>                            | Cancer du poumon non à petites cellules avancé en monothérapie ou en association avec d'autres chimiothérapies                                                                                                             | 16/03/2016<br>(Renouvellement d'inscription) | Important | NA                                                          |
| GEMZAR (gemcitabine)<br><b>Pfizer et génériques</b>                                     | En association au cisplatine en 1 <sup>re</sup> 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)<br><b>Sanofi-Aventis et génériques</b>                             | 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<br>(Inscription)                  | Important | ASMR IV par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine. |

|                                                                          |                                                                                                                                                                  |                              |           |                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAXOL<br/>(paclitaxel)<br/>Bristol-Myers Squibb<br/>et génériques</b> | En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indiquée                        | NA                           | NA        | NA                                                                                 |
| <b>ALIMTA<br/>(pémétrexed)<br/>Lilly et génériques</b>                   | En association au cisplatine en 1 <sup>re</sup> ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde | 25/05/2016<br>(Réévaluation) | Important | ASMR V dans la prise en charge de 1 <sup>re</sup> ligne du CBNPC, non épidermoïde. |

TAGRISSO (osimertinib) peut être utilisé chez les patients ayant un CBNPC en progression, traités par un ITK de 1<sup>re</sup> ou de 2<sup>e</sup> génération, et porteurs d'une mutation T790M. TAGRISSO (osimertinib) a obtenu un SMR important et une ASMR IV (mineure)<sup>11</sup> par rapport à la chimiothérapie associant un sel de platine au pémétrexed chez des patients ayant acquis la mutation EGFR T790M lors d'un traitement antérieur par ITK anti EGFR.

La CT avait précédemment évalué TAGRISSO (osimertinib) dans le cadre d'une extension d'indication en 1<sup>re</sup> ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III par rapport aux ITK de 1<sup>re</sup> génération erlotinib et géfitinib, lors de son avis du 20/03/2020<sup>12</sup>. Ainsi, il est attendu que le nombre de patients traités par un ITK de 1<sup>re</sup> ou de 2<sup>e</sup> génération en 1<sup>re</sup> ligne et qui progressent sous ce traitement soit faible (**avis d'expert**).

### ➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles dans l'indication revendiquée. 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 (MARIPOSA-2) réalisée chez des patients ayant un CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique avec une mutation activatrice de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21, en échec d'un précédent traitement comprenant un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de 3<sup>e</sup> génération.

<sup>11</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'inscription de RYBREVANT (amivantamab) en date du 13 septembre 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15996\\_TAGRISSO\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT15996.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15996_TAGRISSO_PIC_REEV_Avis3_CT15996.pdf)

<sup>12</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de RYBREVANT (amivantamab) en date du 20 mars 2020. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18220\\_TAGRISSO\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT18220.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18220_TAGRISSO_PIC_EI_AvisDef_CT18220.pdf)

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etude MARIPOSA-2

#### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique, internationale, de phase 3, comparative, randomisée en 3 groupes parallèles, ouverte, dont l'objectif était de démontrer la supériorité des associations amivantamab + carboplatine + pémétrexed ( $\pm$  lazertinib) par rapport à l'association carboplatine + pémétrexed en termes de survie sans progression (SSP).

L'étude a débuté le 17/11/21 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 10/07/23.

Les principaux critères d'inclusion de cette étude étaient :

- CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation commune du gène de l'EGFR (déletion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21) ;
- maladie ayant progressé pendant ou après une monothérapie par osimertinib en tant que ligne de traitement la plus récente (en première ligne ou en deuxième ligne après un traitement antérieur en monothérapie par un ITK anti-EGFR de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération) ;
- histologie non-épidermoïde ;
- ECOG 0 ou 1.

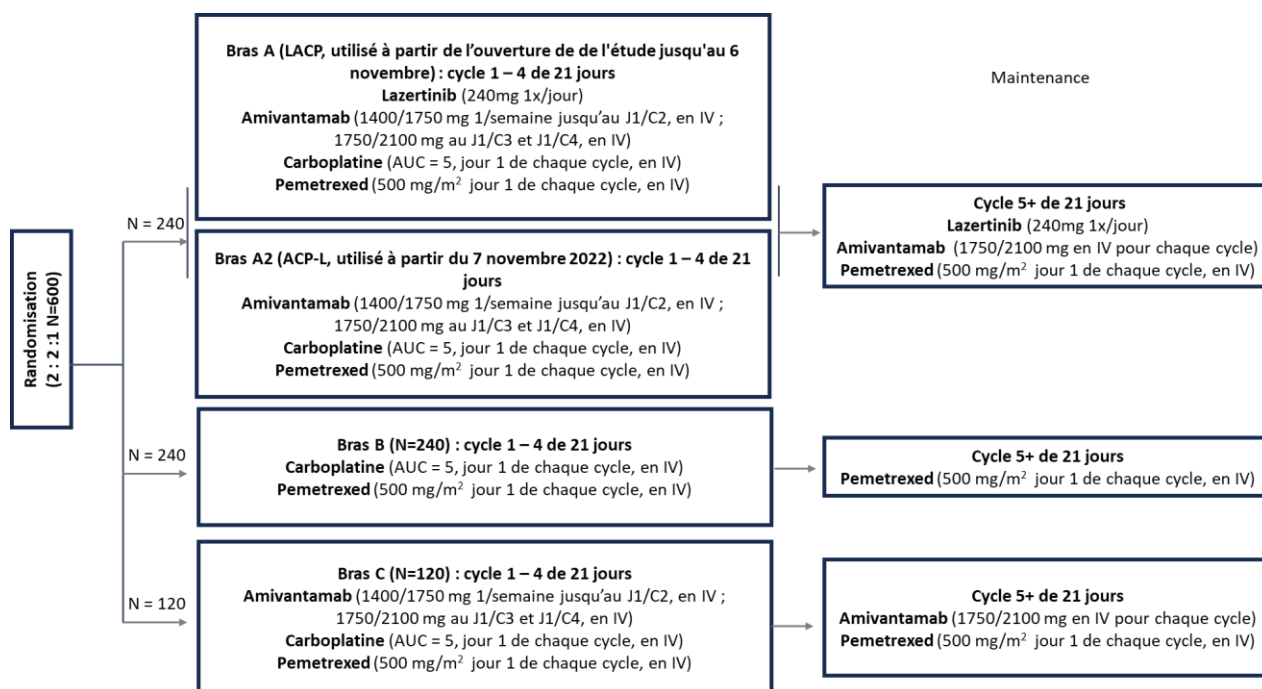
#### Traitements reçus

Dans l'étude principale, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 2 : 1) pour recevoir :

- Groupe expérimental avec lazertinib (LACP/ACP-L) : association lazertinib + amivantamab + carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles de 21 jours, puis maintenance par lazertinib + amivantamab + pémétrexed,  
Faisant suite à l'amendement 5 (25/11/2022), le schéma d'administration du lazertinib a été modifié afin qu'il ne soit instauré qu'après la fin du traitement par le carboplatine, soit à partir du cycle 5, ce qui correspond au groupe ACP-L ;
- Groupe contrôle (CP) : association carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles de 21 jours, puis maintenance par pémétrexed.
- Groupe expérimental sans lazertinib (ACP) : association amivantamab + carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles de 21 jours, puis maintenance par amivantamab + pémétrexed ;

Le groupe LACP/ACP-L de l'étude ne fait pas l'objet de l'AMM ni de la présente demande d'inscription. Seul le groupe ACP fait l'objet de l'AMM et de la présente demande d'inscription. Les résultats du groupe LACP/ACP-L ne sont donc pas présentés ci-dessous.

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



LACP = lazertinib, amivantamab, carboplatine et pémétrexed ; ACP-L= amivantamab, carboplatine, pémétrexed et lazertinib (lazertinib commence après la fin du traitement par carboplatine) ; AUC = Aire sous la courbe des concentrations ; C = Cycle

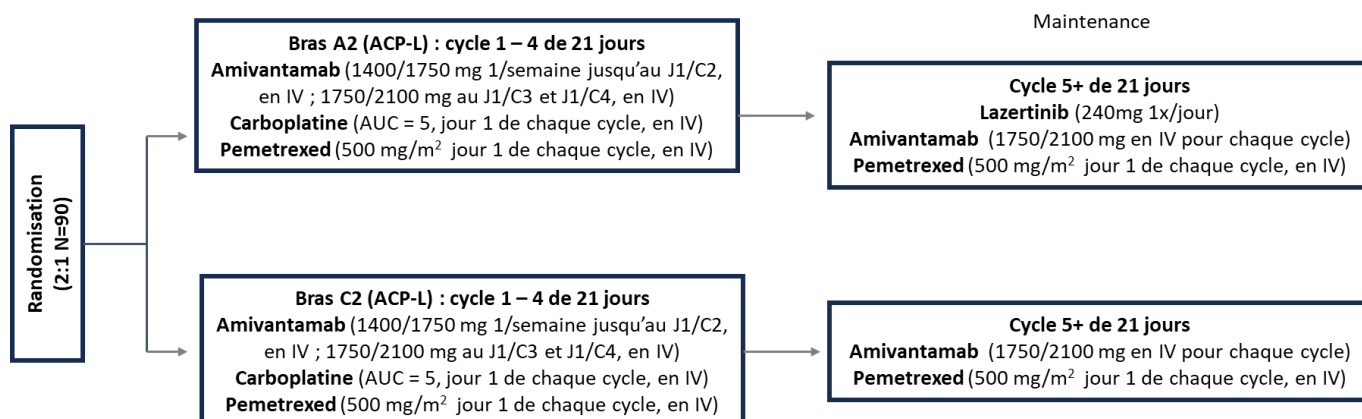
La randomisation a été stratifiée sur la ligne de traitement antérieure par osimertinib (première ligne/deuxième ligne), les antécédents de métastases cérébrales (oui/non) et l'origine asiatique (oui/non).

En plus de l'étude principale, une cohorte d'extension randomisée en ouvert a été mise en place afin de décrire la tolérance, avec des données supplémentaires du nouveau schéma posologique ACP-L par rapport à l'ACP (amendement 5 du 22 décembre 2022).

Dans la cohorte d'extension, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- Groupe expérimental (ACP-L) : association amivantamab + carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles de 21 jours, puis maintenance par lazertinib + amivantamab + pémétrexed ;
- Groupe contrôle (ACP) : association amivantamab + carboplatine + pémétrexed durant 4 cycles de 21 jours, puis maintenance par amivantamab + pémétrexed.

Les schémas de la cohorte d'extension est détaillé ci-dessous :



ACP-L= amivantamab, carboplatine, pémétrexed et lazertinib (lazertinib commence après la fin du traitement par carboplatine) ; AUC = Aire sous la courbe des concentrations ; C = Cycle

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

## Population de l'étude

Au total, 394 patients ont été randomisés dans les groupes ACP et CP (131 patients dans le groupe ACP et 263 patients dans le groupe CP). Parmi eux, 373 patients (243 patients (92,4 %) dans le groupe CP et 130 patients (99,2 %) dans le groupe ACP) ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude, constituant ainsi la « population de tolérance » de l'étude. Dans cette étude en ouvert, 20 patients (7,6 %) du groupe CP contre 1 patients (0,8 %) du groupe ACP n'ont donc pas reçu le traitement de l'étude.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes ACP et CP. L'âge médian des patients à l'inclusion était de 62 ans avec une majorité de femmes (60,4 %). La majorité des patients étaient de statut ECOG 1 (60,4 %), non-fumeurs (65,5 %), sans antécédents de métastases cérébrales à l'inclusion (54,8 %) et ont été diagnostiqués au stade métastatique (99,7 %). Les patients d'origine asiatique représentaient 48,2 % des patients inclus, tandis que ceux d'origine caucasienne en représentaient 46,4 %. Une mutation par délétion dans l'exon 19 a été observée chez 69,2 % des patients, tandis que 30,8 % des patients présentaient une mutation par substitution L858R dans l'exon 21.

Tous les patients inclus avaient reçu de l'osimertinib en monothérapie, et la maladie avait progressé après ce traitement qui devait représenter la dernière ligne de traitement reçue avant l'inclusion dans l'étude. Un total de 70,6 % des patients ont reçu l'osimertinib en première ligne et 29,4 % en seconde ligne. Près de la moitié des patients avait eu un traitement par radiothérapie (49,0 %).

## 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, avec 2 comparaisons planifiées : LACP/ACP-L vs CP et (depuis l'amendement 3, en juin 2022) ACP vs CP.

**Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha** 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.

Le protocole initial de l'étude prévoyait comme objectif principal d'évaluer l'efficacité de l'association LACP par rapport à celle de l'association CP, le bras ACP était prévu pour établir la contribution des composants de l'association LACP. L'amendement 3 du 27 juin 2022 a introduit des tests d'hypothèses supplémentaires concernant la SSP, le TRO et la SG, pour la comparaison entre les groupes ACP et CP, avec une augmentation de l'effectif de l'étude.

Aucune analyse intermédiaire n'était prévue pour le critère de jugement principal (SSP), son analyse était prévue lorsque 350 événements de SSP auront été rapportés (dans les 3 groupes de l'étude). Cette analyse était considérée comme l'analyse finale du TRO.

Deux analyses intermédiaires (AI-1 et AI-2) et une analyse finale (AF) étaient prévues pour l'évaluation de la survie globale (SG) :

- La première analyse intermédiaire était prévue après 170 décès, soit environ 43 % du nombre total de décès prévu ;
- La seconde analyse intermédiaire était prévue environ 32 mois après la randomisation du premier patient, après environ 300 décès (75% du nombre total de décès prévu) ;
- L'analyse finale était prévue environ 48 mois après la randomisation du premier patient, après 400 décès.

Six hypothèses (H1 à H6) étaient réparties en deux familles, chacune regroupant trois critères de jugement : la SSP, le TRO et la SG, pour les comparaisons respectivement entre LACP/ACP-L vs CP et ACP vs CP. Afin de tenir compte de la multiplicité des hypothèses, une analyse séquentielle hiérarchique (approche graphique de Maurer et Bretz) a été mise en place pour contrôler le risque alpha bilatéral à 5 %.

Au sein de chaque famille, une comparaison de la SSP était réalisée, et en cas de rejet, elle se poursuivait sur le TRO puis sur la SG, avec la possibilité de réallouer le risque alpha d'une famille à l'autre, si toutes les hypothèses d'une famille étaient rejetées.

Pour la SG, les bornes de significativité aux analyses intermédiaires ont été calculées selon une fonction de dépense du risque alpha de O'Brien Fleming telle qu'implémentée par la méthode Lan-DeMets.

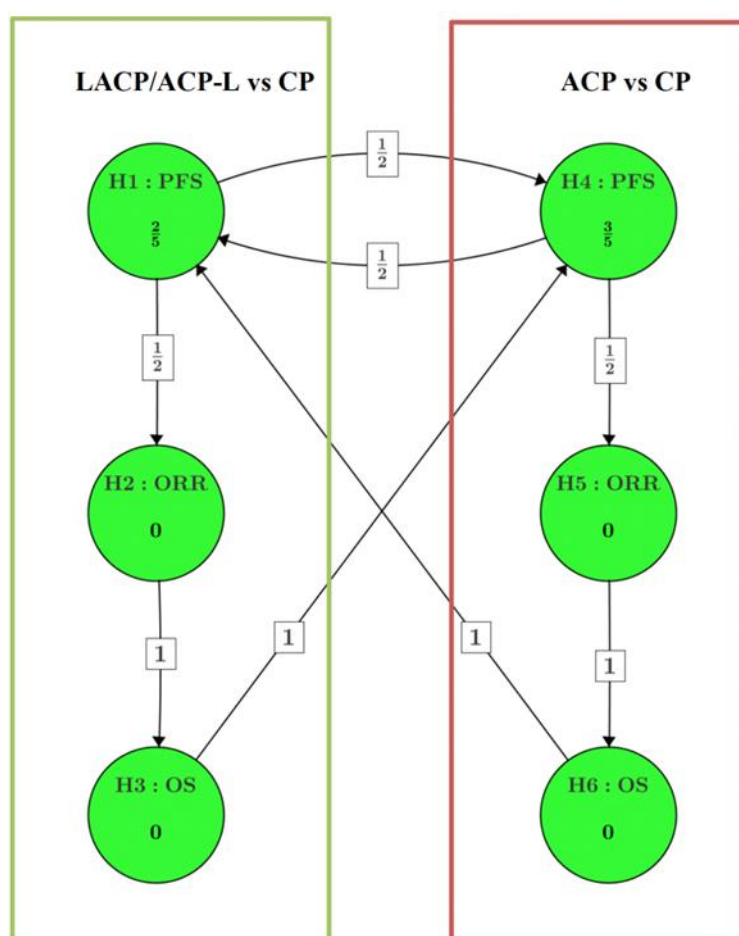


Figure 1 Gestion du risque alpha dans l'étude MARIPOSA-2

Pour les cohortes d'extension, aucun test d'hypothèses n'était prévu.

## Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal a été effectuée sur les données du 10/07/2023, après la survenue de 371 événements (dont 171 dans le groupe CP et 74 dans le groupe ACP) et après un suivi médian de 8,7 mois. Selon le plan d'analyse statistique, cette analyse devait être effectuée après la survenue d'environ 350 événements (dans les 3 groupes de l'étude).

**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 = 0,48 (IC95% = [0,36 ; 0,64] ;  $p < 0,0001$ ).**

**La médiane de survie sans progression a été de 6,3 mois (IC95% = [5,55 ; 8,41]) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed contre 4,2 mois (IC95% = [4,04 ; 4,44]) dans le groupe carboplatine + pémétréxed, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 2,11 mois.**

La majorité des événements étaient des progressions (62/74, soit 84 %, dans le groupe ACP, et 161/171, soit 94 %, dans le groupe CP). On note moins de progressions précoces dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed par rapport au groupe carboplatine + pémétréxed.

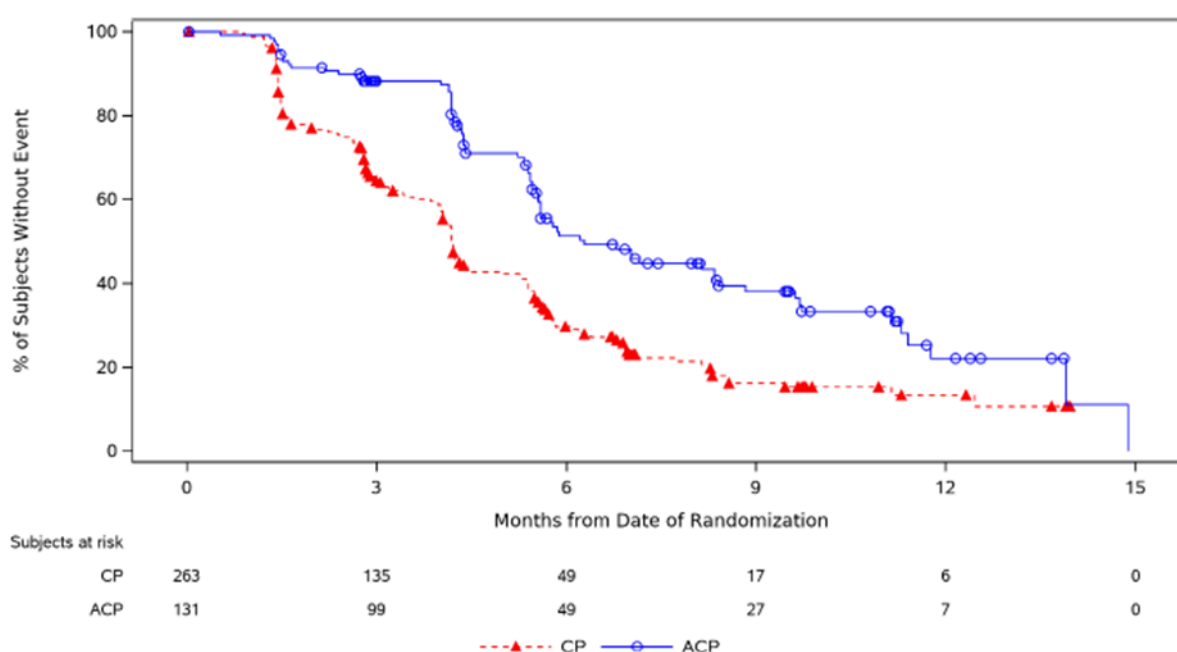


Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI – étude MARIPOSA-2

La majorité des censures étaient dues à la date de cut-off : 53/57 censures dans le groupe ACP et 55/92 dans le groupe CP.

## Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

### Le taux de réponse objective (TRO)

L'association amivantamab + carboplatine + pémétréxed a démontré sa supériorité par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed sur le taux de réponse objective évalué par un CRI : OR = 3,10 (IC95% = [2,00 ; 4,80] ;  $p < 0,0001$ ).

Le TRO était de 63,8 % (IC95% = [55,0 ; 72,1]) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed et de 36,2 % (IC95% = [30,3 ; 42,3]) dans le groupe carboplatine + pémétréxed. Il s'agissait

majoritairement de réponses partielles (respectivement 62,3 % et 35,8 % dans les deux groupes de traitement).

## La survie globale (SG)

La première analyse intermédiaire (IA-1) de la SG a été planifiée lorsqu'environ 170 décès étaient rapportés dans les 3 bras de l'étude. À la date de cette analyse (10 juillet 2023), il y a eu 161 décès au total dans les 3 groupes de l'étude, dont 27 dans le groupe ACP et 65 dans le groupe CP.

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 première analyse intermédiaire : HR = 0,77 (IC95% = [0,49 ; 1,21] ; p = NS).

La seconde analyse intermédiaire (AI-2) était planifiée environ 32 mois après la randomisation du premier patient, après environ 300 décès dans les 3 groupes combinés. Celle-ci a eu lieu sur le gel de données du 26 avril 2024. Un total de 208 décès a été observé dans les deux groupes ACP et CP, dont 65 dans le groupe ACP et 143 dans le groupe CP.

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 seconde analyse intermédiaire : HR = 0,73 (IC95% = [0,54 ; 0,99] ; p = NS).

L'analyse finale de la survie globale est planifiée après la survenue de 400 décès dans les 3 groupes combinés. Cette analyse est attendue courant 2025.

## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MARIPOSA-2 à l'aide des questionnaires NSCLC-SAQ<sup>13</sup>, EORTC-QLQ-C30, PROMIS-PF<sup>14</sup>, EQ-5D-5L et PRO-CTCAE<sup>15</sup>. 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.

## Profil de tolérance

### ➔ Données des études cliniques

La population de tolérance de l'étude était composée de 130 patients dans le groupe ACP et de 243 patients dans le groupe CP.

À la date du cut-off du 10/07/2023, la durée médiane de traitement était de 6,3 mois (intervalle : 0,0 ; 14,7) dans le groupe ACP et de 3,7 mois (intervalle : 0,0 ; 15,9) dans le groupe CP.

La proportion d'événements indésirables (EI) de grades  $\geq 3$  était de 72,3 % dans le groupe ACP et 48,1 % dans le groupe CP. Les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés dans le groupe ACP étaient la neutropénie (45,4 %), la leucopénie (20,0 %), la thrombopénie (14,6 %) et l'anémie (11,5 %). Dans le groupe CP, les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés étaient la neutropénie (21,4 %), la leucopénie (9,5 %), l'anémie (9,5 %) et la thrombopénie (9,1 %).

La proportion d'EI graves était de 32,3 % dans le groupe ACP et 20,2 % dans le CP. La proportion d'EI ayant entraîné l'arrêt définitif d'au moins un traitement de l'étude a été de 18,5 % dans le groupe ACP et 3,7 % dans le groupe CP. Parmi les 24 patients du groupe ACP ayant présenté un EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un traitement de l'étude, 20 patients ont arrêté l'amivantamab (15,4 %), 9 patients

<sup>13</sup> Non-small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire

<sup>14</sup> Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Physical Function

<sup>15</sup> Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events

(6,9 %) ont arrêté le carboplatine et 14 patients (10,8 %) ont arrêté le pémétréxed. Parmi les 9 patients du groupe CP ayant présenté un EI ayant entraîné l'arrêt d'au moins un traitement de l'étude, 4 patients (1,6 %) ont arrêté le carboplatine et 8 patients (3,3 %) ont arrêté le pémétréxed.

La proportion d'EI ayant conduit au décès a été de 2,3 % (n = 3) dans le groupe ACP (un patient a présenté une dyspnée, un patient avec un sepsis considéré lié au carboplatine et au pémétréxed et un patient avec une fibrillation ventriculaire considérée liée à l'amivantamab et au pémétréxed) et de 1,2 % (n = 3) dans le groupe CP (1 patient a présenté une dyspnée, un patient avec une pneumonie et un patient avec une insuffisance respiratoire considérée liée au traitement).

**Tableau 2 Résumé des événements indésirables dans la population de tolérance de l'étude MARIPOSA-2**

| Population de tolérance                                               | CP<br>(N=243) | ACP<br>(N=130) |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|
| <b>Patient ayant présenté au moins un EI, n (%)</b>                   |               |                |
| EI                                                                    | 227 (93,4 %)  | 130 (100,0 %)  |
| EI liés aux traitements                                               | 210 (86,4 %)  | 129 (99,2 %)   |
| EI de grades ≥ 3                                                      | 117 (48,1 %)  | 94 (72,3 %)    |
| EI de grades ≥ 3 liés aux traitements                                 | 86 (35,4 %)   | 87 (66,9 %)    |
| Grade 5 (ayant conduit au décès)                                      | 3 (1,2 %)     | 3 (2,3 %)      |
| EI graves                                                             | 49 (20,2 %)   | 42 (32,3%)     |
| EI graves reliés aux traitements                                      | 21 (8,6 %)    | 30 (23,1 %)    |
| EI ayant entraîné une réduction de dose d'au moins un des traitements | 37 (15,2 %)   | 53 (40,8 %)    |
| EI ayant entraîné une interruption d'au moins un des traitements*     | 81 (33,3 %)   | 84 (64,6 %)    |
| EI ayant entraîné l'arrêt définitif d'au moins un des traitements     | 9 (3,7 %)     | 24 (18,5 %)    |
| EI liés au traitement ayant entraîné le décès                         | 1 (0,4 %)     | 2 (1,5 %)      |

\*Les Réactions à la Perfusion ne sont pas prises en compte

Des EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 88,5 % des patients du groupe ACP et chez 15,6 % des patients du groupe CP :

- réactions dermatologiques (dont des rashes) : 70,8 % (n = 92) dans le groupe ACP et 12,3 % (n = 30) dans le groupe CP ;
- événements thromboemboliques veineux : 10,0 % (n = 13) dans le groupe ACP et 4,5 % (n = 11) dans le groupe CP ;
- réactions liées à la perfusion : 58,5 % (n = 76) dans le groupe ACP et 0,4 % (n = 1) dans le groupe CP ;
- pneumonies/pneumopathies interstitielles : 1,5 % (n = 2) dans le groupe ACP et aucune dans le groupe CP.

### ➔ Données du PGR

Le résumé des risques du PGR de RYBREVANT (amivantamab) (version 3.2, 10/07/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

|                                      |                                                                       |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Risques importants identifiés</b> | Réactions liées à la perfusion                                        |
| <b>Risques importants potentiels</b> | Hépatotoxicité<br>Altération de la fertilité et toxicité embryofœtale |
| <b>Informations manquantes</b>       | Aucune                                                                |

### → Données du PSUR

Les données du PSUR couvrent la période du 21 novembre 2023 au 20 mai 2024. Au total, 3 892 patients ont été exposés à l'amivantamab dans le cadre des essais cliniques. L'exposition cumulée à l'amivantamab a été estimée à 4 267 cures de traitement dans le monde, depuis le début des études cliniques jusqu'au 31 mai 2024. Au cours de la période couverte par ce PSUR, aucun effet indésirable inattendu avec l'amivantamab n'a été observé.

### → Données du RCP

Dans le cadre de l'AMM européenne, 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 MARIPOSA-2.

Deux nouveaux effets indésirables très fréquents d'ordre hématologique ont été ajoutés au RCP : les neutropénies et les thrombopénies.

Trois effets indésirables oculaires peu fréquents ont été ajoutés : croissance des cils, kératite et uvéite. Ces effets indésirables apparaissaient précédemment dans le RCP uniquement lors de l'utilisation de l'amivantamab en monothérapie.

## 3.3 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

## 3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

## 3.5 Programme d'études

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

### → 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 (MARIPOSA-2) menée chez 394 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec une mutation commune de l'EGFR (délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21), en échec d'un précédent traitement par TAGRISSO (osimertinib) :

- sur la survie sans progression évaluée par un CRI selon les critères RECIST v1.1 : HR = 0,48 (IC95% = [0,36 ; 0,64] ;  $p < 0,0001$ ) avec des médianes respectives de 6,3 vs 4,2 mois ;
- sur le taux de réponse objective évaluée par un CRI selon les critères RECIST v1.1 : 63,8 % (IC95% = [55,0 ; 72,1]) dans le groupe ACP versus 36,2 % (IC95% = [30,3 ; 42,3]) dans le groupe CP : OR = 3,10 (IC95% = [2,00 ; 4,80] ;  $p < 0,0001$ ). Il s'agissait majoritairement de réponses partielles (respectivement 62,3 % et 35,8 % dans les deux groupes de traitement).

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

- l'étude MARIPOSA-2 a été réalisée en ouvert ;
- il s'agit d'une étude avec 3 groupes de traitement avec la sélection en cours d'essai d'une seule association d'intérêt ;
- des amendements importants ayant porté sur les hypothèses de l'essai MARIPOSA-2, et notamment sur l'association d'intérêt et la posologie ;
- la démonstration d'un bénéfice sur la survie sans progression, dont la pertinence clinique est discutable, avec une faible quantité d'effet : médianes respectives de 6,3 vs 4,2 mois ;
- la différence en survie sans progression est essentiellement liée 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 ;
- l'absence de démonstration de la supériorité en survie globale de l'association RYBREVANT (amivantamab) + carboplatine + pémétréxed par rapport à l'association carboplatine + pémétréxed ;
- le taux de réponse objective n'est pas un critère de jugement pertinent dans ce contexte ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie ;
- un possible biais d'attrition lié au nombre de sujets non traités (7,6 % des patients inclus dans le groupe CP, contre 0,8 % dans le groupe ACP) et de retraits de consentement (11,0 % des patients inclus dans le groupe CP, contre 4,6 % dans le groupe ACP) ;
- l'absence de stratification de la randomisation selon le type de mutation EGFR (délétion dans l'exon 19 vs substitution L858R dans l'exon 21) empêchant ainsi toute interprétation des résultats d'efficacité dans les sous-groupes de patients atteints de ces deux mutations ;
- l'efficacité à long terme dans cette indication n'est pas connue ;
- 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  $\geq 3$  (72,3 % et 48,1 % respectivement), d'EI graves et d'EI 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 71 % et 59 %,
  - d'événements thromboemboliques veineux chez 10 % des patients.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur mortalité ou 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 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, RYBREVANT (amivantamab) en association au carboplatine et au pémétréxed constitue le traitement de première intention.

A noter que l'efficacité et la tolérance de l'association de RYBREVANT (amivantamab) au carboplatine et au pémétréxed n'ont pas été évalués chez les patients atteints d'un CBNPC d'histologie épidermoïde ou en échec d'un précédent traitement comprenant un ITK de l'EGFR de 1<sup>ère</sup> ou de 2<sup>e</sup> génération.

### 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 = 0,48 (IC95% = [0,36 ; 0,64] ;  $p < 0,0001$ ), dans une étude de phase III, randomisée, en ouvert ;
- d'une médiane de survie sans progression de 6,3 mois (IC95% = [5,55 ; 8,41]) dans le groupe amivantamab + carboplatine + pémétréxed (ACP) et de 4,2 mois (IC95% = [4,04 ; 4,44]) dans le groupe carboplatine + pémétréxed (CP) ;
- du taux de réponse objective évaluée par un CRI de 63,8 % (IC95% = [55,0 ; 72,1]) dans le groupe ACP et de 36,2 % (IC95% = [30,3 ; 42,3]) dans le groupe CP avec un OR = 3,10 (IC95% = [2,00 ; 4,80] ;  $p < 0,0001$ ) ;
- 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 ;
- les amendements importants ayant porté sur les hypothèses de l'essai MARIPOSA-2, et notamment sur l'association d'intérêt et la posologie, avec la sélection en cours d'essai d'une seule association d'intérêt ;
- 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 ;
- l'absence de conclusion robuste pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- un possible biais d'attrition lié au nombre de sujets non traités (7,6 % des patients inclus dans le groupe CP, contre 0,8 % dans le groupe ACP) et de retraits de consentement (11,0 % des patients inclus dans le groupe CP, contre 4,6 % dans le groupe ACP) ;
- le profil de tolérance marqué par une fréquence élevée d'événements indésirables de grades  $\geq 3$ , 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 71 % et 59 %,
  - d'événements thromboemboliques veineux chez 10 % des patients ;

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

## 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 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 France, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2023 à 52 777<sup>16</sup>. De 70 % à 80 % des diagnostics du cancer du poumon sont réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques<sup>16</sup>, soit 36 944 à 42 222 patients.

Les CBNPC représentent 85 % des types histologiques, 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 CBNPC<sup>17</sup>, soit 3 140 à 3 589 patients. Les mutations dites « communes » de l'EGFR, à savoir les mutations par délétions dans l'exon 19 et les substitutions L858R sont retrouvées en France dans 80 % des mutations de l'EGFR, soit 2 512 à 2 871 patients.

Parmi les patients traités en 1<sup>re</sup> ligne par osimertinib dans l'essai FLAURA<sup>18</sup>, 31,2 % ont progressé. Par conséquent, 784 à 896 patients par an seraient éligibles à amivantamab après une première ligne par osimertinib.

La population cible est estimée entre 784 et 896 patients.

## 5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de survie globale de l'étude MARIPOSA-2 (résultats attendus pour courant 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.

<sup>16</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-10/guide_k_bronchopulmonaires_finalweb__091013.pdf) (Consulté le 23/01/2025)

<sup>17</sup> 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)

<sup>18</sup> Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. A Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. New Engl J Med. 20