

N/Réf. CIS : 6 137 153 6

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

«RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion »

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : le **21 décembre 2023**, complétée le 26 décembre 2023

Nom du demandeur : Janssen-Cilag

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : RYBREVANT 350 mg, solution à diluer pour perfusion

DCI/nom de code : amivantamab

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) :

« En association au carboplatine et au pemetrexed 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.»

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament RYBREVANT (amivantamab) 350 mg, solution à diluer pour perfusion dans l'indication thérapeutique suivante :**

« En association au carboplatine et au pemetrexed 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. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette (ces) indication(s) thérapeutique(s).

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Pièce jointe : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

L'amivantamab dispose d'ores et déjà d'une AMM centralisée octroyée le 9 décembre 2021 par la Commission européenne en monothérapie, pour 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.

Une demande d'extension de l'AMM dans l'indication de la présente demande d'accès précoce est en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan de la qualité pharmaceutique et au plan de la qualité toxicologique/préclinique :**

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de la procédure d'AMM centralisée. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées.

- **Au plan de la qualité clinique :**

L'amivantamab est un anticorps bispécifique anti EGFR-MET de type IgG1, entièrement humain, à faible teneur en fucose, présentant une activité immunitaire à médiation cellulaire, ciblant les tumeurs présentant des mutations activatrices par insertion dans l'exon 20 de l'EGFR. L'amivantamab se lie aux domaines extracellulaires de l'EGFR et de MET.

Besoin médical / Nombre de patients estimé :

Le cancer du poumon est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^{ème} chez la femme avec 52 777 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2023, dont 63 % chez l'homme¹. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %)² réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 100 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1^{er} rang des décès par cancer en France (-1,6% par an chez l'homme, +3% par an chez la femme).

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent près de 85 % de l'ensemble des cancers du poumon, une mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR) est retrouvée dans près de 15% des cas⁵. Les mutations EGFR par insertion dans l'exon 20 sont rares et représentent moins de 10% des mutations EGFR, soit environ 1% des CBNPC^{3,4}.

La recherche des mutations de l'EGFR, récepteur impliqué dans une voie de prolifération et de survie cellulaire, doit systématiquement être réalisée dans le cadre du bilan diagnostique selon les recommandations de l'institut national du cancer (INCa)⁵, et conditionne la prise en charge thérapeutique. La mutation par insertion dans l'exon 20 n'est détectable que par réalisation d'une recherche spécifique.

Le pronostic de survie chez ces patients est défavorable, notamment par rapport aux patients présentant des anomalies communes de l'EGFR⁵. En effet, la médiane de survie globale observée chez ces patients était 24,3 mois à partir de la 1^{ère} ligne (n=61), soit une survie réduite par rapport aux patients présentant une mutation

¹ Institut National du Cancer (INCa). Panoramas des Cancers en France. 2023.

² HAS -Guide du parcours du soin –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique –Cancers broncho-pulmonaire –2013.

³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Mars 2022. Version 3.2022.

⁴ EPAR RYBREVANT – consulté le 6 avril 2023, disponible via : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rybrevant-epar-public-assessment-report_en.pdf

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

commune de l'EGFR pour qui la médiane de survie globale était de 35,4 mois (n=1049). Les données américaines (base Flatiron) font, elles, état d'une survie globale de près de 16 mois après une première ligne de traitement pour les patients présentant des mutations par insertion dans l'exon 20 de l'EGFR⁷.

En France, comme mentionné précédemment, le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2023 à 52 777 par l'INCa. Les CBNPC représentent 85 % des types histologiques, soit 44 860 patients. Les mutations de l'EGFR sont mises en évidence chez environ 15% des patients atteints des CBNPC, soit 6729 patients mutés EGFR toutes mutations confondues. Les mutations EGFR par insertion dans l'exon 20 sont rares et représentent environ 4,1 % des mutations EGFR.

La population cible de RYBREVANT (amivantamab) dans le cadre de cet accès précoce correspond aux patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 non précédemment traités à ce stade de la maladie.

En l'état actuel des connaissances, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par RYBREVANT (amivantamab) dans l'indication revendiquée est estimé à 270 patients par an.

Données d'efficacité et sécurité

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette demande d'AAP sont issues de l'étude pivotale : PAPHILLON, étude de phase III, comparative, randomisée évaluant l'amivantamab en association à carboplatine+ pemetrexed (ACP) versus carboplatine + pemetrexed (CP) en première ligne de traitement du CBNPC avancé EGFR muté par insertion dans l'exon 20.

Un total de 308 patients a été randomisé (1:1) pour recevoir RYBREVANT en association au carboplatine et au pemetrexed (bras ACP, N=153) ou carboplatine et pemetrexed (bras CP, N=155). L'âge médian était de 62 ans (intervalle : 27 à 92), avec 39% de patients ≥ 65 ans ; 58% étaient des femmes ; 61% étaient asiatiques et 36% caucasiens. L'indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) à l'inclusion était de 0 (35%) ou de 1 (64%) ; 58% n'avaient jamais fumé ; 23% avaient des antécédents de métastases cérébrales et 84% avaient un cancer de stade IV lors du diagnostic initial.

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire (données au 3 mai 2023) et correspondent à l'analyse principale de la survie sans progression.

A cette date, après un suivi médian de 14,9 mois, la médiane de survie sans progression a été de 11.4 mois dans le bras ACP et de 6.7 mois dans le bras CP, soit un gain en valeur absolue de 4.7 mois en faveur du bras ACP.

Il est observé une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression évaluée par un comité indépendant (critère principal de jugement) quand l'amivantamab est associé au carboplatine et au pémétrexed, avec une réduction de 61% du risque de progression de la maladie ou de décès pour les patients traités [HR de 0,39 (IC à 95% : 0,29 ; 0,52 ; p<0,0001)],

De même le taux de réponse objectif (critère de jugement secondaire) est de 73% dans le bras ACP *versus* 47.4% dans le bras CP [odds ratio de 2.971 (95% CI: 1.844, 4.787; p<0.0001)].

Les données de survie globale (critère de jugement secondaire) sont encore immatures à ce stade (< 30% de maturité). Aucun effet délétère sur la survie globale n'a été observé [HR 0.675 (IC à 95% : 0,418 ; 1.090 ; p=0.1.56)]. A noter que, 65 patients randomisés dans le bras carboplatine - pémétrexed (soit 42%) ont effectué un cross over pour recevoir RYBREVANT en monothérapie. Des données actualisées sont attendues ultérieurement.

La proportion de patients traités par RYBREVANT en association au carboplatine et au pemetrexed encore en vie à 12 mois et à 18 mois (74% et 72%, respectivement) était plus importante que celle des patients traités par carboplatine et pemetrexed (68% et 54%, respectivement).

Le profil de sécurité de l'association amivantamab, carboplatine - pémétrexed est en ligne avec le profil de sécurité de chaque médicament de l'association individuellement. Les Effets Indésirables (EI) liés à l'activité anti-EGFR (rash, dermatite acnéiforme, stomatite et périonyxis), à l'activité anti-MET (hypoalbuminémie et œdème périphérique) ainsi que les réactions à la perfusion faisaient partie des EI

les plus fréquemment rapportés dans le bras ACP. Ces EI étaient généralement de bas grade, non graves et ont rarement conduit à un arrêt de traitement.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament RYBREVANT (amivantamab) 350 mg, solution à diluer pour perfusion dans l'indication thérapeutique suivante :

« En association au carboplatine et au pemetrexed 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 »

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition dans le cadre de l'AAP des conditionnements de l'AMM, accompagnés systématiquement de la notice papier telle que validée dans le cadre de l'AAP afin que chaque boîte utilisée dans ce cadre dispose de cette notice adaptée, compte tenu notamment des différences en termes de posologie et de préparation de la solution à administrer.

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans le cadre de l'AAP sont en pièce jointe.
