

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 14 février 2024, complétée le 13 mars 2024, le 18 avril 2024, le 19 avril 2024 et le 17 juin 2024.

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 thérapeutique revendiquée :

« En association au carboplatine et au pemetrexed 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 de troisième génération. »

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 :

« En association au carboplatine et au pemetrexed 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 de troisième génération. »

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
- Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

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

Conformément aux dispositions combinées du 2^{ème} 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^o 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 préclinique :

Le médicament disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- 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 (mesenchymal-epithelial transition factor).

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).

Parmi 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 dites « communes » de l'EGFR, à savoir les mutations par délétions dans l'exon 19 et les substitutions L858R dans l'exon 21 sont retrouvées en France dans près de 70% des mutations de l'EGFR³.

Ainsi, en France, 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 délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 représentent 70% des mutations de l'EGFR soit 4710.

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 Chouaid 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

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)⁴, et conditionne la prise en charge thérapeutique.

Le traitement par osimertinib (ITK de troisième génération) est le traitement recommandé dès la première ligne de traitement d'un CBNPC avec mutation commune de l'EGFR, ou après progression sous ITK de 1^{ère} ou 2^{ème} génération en cas de mutation EGFR T790M documentée (cf. référentiel AURA (Auvergne-Rhône-Alpes) 2023⁵). Après un traitement par osimertinib, l'inclusion dans des essais cliniques doit être privilégiée. A défaut, une chimiothérapie à base de sels de platine, en l'absence de contre-indication, doit être utilisée.

Après une première ligne ou une deuxième ligne de traitement par inhibiteur de tyrosine kinase de 3^{ème} génération, les options sont particulièrement limitées et la survie des patients est réduite⁶.

La population cible de RYBREVANT (amivantamab) est représentée par les patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices 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 troisième génération.

En l'état actuel des connaissances et selon le demandeur, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par RYBREVANT (amivantamab) dans l'indication revendiquée est estimé à 2000 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 : MARIPOSA-2, étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en ouvert, chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 (détectées par une analyse locale ou centralisée à l'aide d'une méthode validée lors du diagnostic de maladie localement avancé ou métastatique ou ultérieurement) ayant précédemment reçu un traitement par osimertinib.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était :

- La survie sans progression (SSP) définie comme le temps écoulé entre la randomisation et l'apparition d'une progression objective de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou la survenue d'un décès, évalué par un comité de revue indépendant en aveugle (BICR).

Les principaux critères secondaires d'évaluation étaient :

- Le taux de réponse objective (TRO) défini par la proportion de patients ayant une réponse complète (RC) ou partielle (RP) évalué par un comité de revue indépendant en aveugle (BICR) selon les critères RECIST v1.1,

- La survie globale (SG) définie comme le temps écoulé avant la survenue du décès, quelle qu'en soit la cause,

- La durée de la réponse définie comme le temps écoulé avant l'apparition de la première réponse documentée (RC ou RP) ou de la progression documentée ou de la survenue du décès,

- Le temps avant l'introduction d'une nouvelle ligne de traitement (TTST) défini comme le temps écoulé entre la date de randomisation et la date de début du traitement anticancéreux suivant l'arrêt du traitement de l'étude ou le décès,

- La survie sans progression après l'introduction d'une nouvelle ligne de traitement (SSP2) définie comme le temps entre la randomisation et la date de la deuxième progression objective de la maladie, après l'instauration d'une nouvelle ligne de traitement anticancéreux, selon l'évaluation de l'investigateur (après celle utilisée pour la SSP) ou le décès, selon l'événement qui survient en premier,

⁴ INCA. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015.

⁵ Référentiels en oncologie thoracique - AURA (2023). <https://referentiels-aristot.com/129-cancer-bronchique-non-petites-cellules/134-modalites-therapeutiques/139-tumeur-avec-mutation-activatrice-de-l-egfr/>

⁶ Sabari et al. 2022. EP08.02-173 Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With EGFR-mutant Advanced NSCLC in the Frontline and Post-Osimertinib Settings. S488 Journal of Thoracic Oncology Vol. 17 No. 9S.

- La survie sans progression intracrânienne définie comme le temps entre la randomisation et la date de progression intracrânienne documentée de la maladie ou le décès, évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (BICR) selon les critères RECIST v1.1,

- Taux de réponse objective intracrânienne défini par la proportion de patients ayant une réponse intracrânienne complète (RC) ou partielle (RP), évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (BICR) selon les critères RECIST v1.1,

Un total de 394 patients a été randomisé (2 :2 :1) pour recevoir RYBREVANT en association au carboplatine et au pemetrexed (bras ACP N=131) ou carboplatine et pemetrexed seuls (bras CP, N=263). L'âge médian était de 62 ans (intervalle : 31 à 85), avec 37,9% de patients \geq 65 ans ; 60,4% étaient des femmes ; 48,2% étaient asiatiques et 46,4% caucasiens. L'indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) à l'inclusion était de 0 (39,6%) ou de 1 (60,4%) ; 65,5% n'avaient jamais fumé ; 45,2% avaient des antécédents de métastases cérébrales et 91,6% avaient un cancer de stade IV lors du diagnostic initial.

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire avec une date de gel de la base pour l'extraction des données au 10 juillet 2023 et correspondent à l'analyse principale de la survie sans progression.

A cette date, après d'un suivi médian de 8,97 mois, la médiane de survie sans progression a été de 6,31 mois dans le bras ACP et de 3.68 mois dans le bras CP, soit un gain en valeur absolue de 2.63 mois en faveur du bras ACP.

Il est observé une amélioration cliniquement et 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 pémétréxed, avec une réduction de 52% du risque de progression de la maladie ou de décès pour les patients traités [HR de 0,48 ; IC_{95%} : [0,36 – 0,64] ; p < 0,0001].

De même, le taux de réponse objectif (critère de jugement secondaire) est de 63,8% dans le bras ACP *versus* 36,2% dans le bras CP [odds ratio de 2,81 IC_{95%} : [1,82 ; 4,35], p < 0,0001].

Les données de survie globale (critère de jugement secondaire) sont encore immatures à ce stade (43% des événements attendus). Aucun effet délétère sur la survie globale n'a été observé [HR 0,77 ; IC_{95%} : [0,49, 1,21] ; p = 0,2531].

Des données complémentaires de survie globale matures (75% de maturité) après un suivi complémentaire de 10 mois (gel de la base au 26 avril 2024) ont été soumises au cours de l'instruction de cette demande d'accès précoce et confirment une tendance positive en faveur de l'association amivantamab, carboplatine - pémétréxed.

Le profil de sécurité de l'association amivantamab, carboplatine - pémétréxed était en ligne avec le profil de sécurité individuel de chaque médicament. 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 :

« En association au carboplatine et au pemetrexed 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 de troisième génération. »

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.