

## Recommandation en vue du remboursement

# Amivantamab (Rybrevant)

**Indication :** En combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed, dans le traitement de première intention, chez l'adulte, du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, exprimant des mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (gène *EGFR*) par insertion dans l'exon 20.

**Promoteur :** Janssen

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.

# Résumé

## Quelle est la recommandation concernant le remboursement de Rybrevant?

L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Rybrevant en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique chez l'adulte présentant une mutation activatrice du gène du récepteur du facteur de croissance épidermique (gène *EGFR*) par insertion dans l'exon 20 (ex20ins), sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Rybrevant en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed ne doit être remboursé que chez les personnes atteintes de CPNPC présentant une mutation particulière du gène *EGFR* appelée ex20ins, présentant un bon indice fonctionnel et dont le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps ou ne peut être retiré par intervention chirurgicale.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Rybrevant en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed ne doit être remboursé que si le traitement est amorcé en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine (soit le carboplatine et le pémétréxed), et si le coût de Rybrevant est réduit. Le traitement à l'étude ne doit pas être remboursé chez les personnes ayant des métastases cérébrales non traitées ou chez celles ayant déjà reçu un traitement à action générale, un traitement adjuvant (après l'intervention chirurgicale) ou un traitement néoadjuvant (avant l'intervention chirurgicale), si le cancer a progressé moins de six mois après la fin de ces traitements. Enfin, le traitement doit être prescrit par des spécialistes possédant une expérience de la prise en charge du CPNPC.

### Pourquoi CDA-AMC formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que le traitement par Rybrevant en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed réduit le risque de progression ou de propagation du cancer comparativement à la chimiothérapie seule.
- À la lumière de l'évaluation menée par CDA-AMC sur les données d'économie de la santé, Rybrevant ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.

# Résumé

- Rybrevant en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed répond aux besoins des patients en ce sens qu'il retarde la progression ou la propagation du cancer, améliore la maîtrise de la maladie et possède un profil de toxicité maîtrisable.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Rybrevant devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 32,6 millions de dollars sur les trois prochaines années. Cependant, l'impact budgétaire actuel est incertain et dépend du nombre de patients admissibles au traitement.

## Autres renseignements

### Qu'est-ce que le CPNPC exprimant des mutations ex20ins dans le gène *EGFR*?

Le CPNPC est un type de cancer qui survient lorsque les cellules dans les poumons se modifient et prolifèrent pour former une tumeur. Le cancer est dit métastatique lorsque ces cellules se propagent à d'autres parties du corps. Chaque année au Canada, on diagnostique quelque 30 000 nouveaux cas de CPNPC et jusqu'à 0,6 % des patients ont une tumeur présentant une mutation du gène *EGFR* appelée ex20ins, pouvant causer sa croissance et sa propagation.

### Besoins non comblés

Les patients atteints d'un CPNPC exprimant des mutations ex20ins dans le gène *EGFR* sont traités par la chimiothérapie et l'immunothérapie; cependant, la plupart du temps, la maladie ne répond pas à ces traitements. Il existe un besoin de nouveaux traitements qui prolongent la survie et améliorent la qualité de vie.

### Combien coûte Rybrevant?

Le traitement par Rybrevant en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed devrait coûter environ 16 083 \$ par patient par cycle de 21 jours pour les cycles 1 et 2, 10 076 \$ pour les cycles 3 et 4, et 9 091 \$ pour le cycle 5 et les suivants, en supposant un poids moyen des patients de 66 kg.

## Recommandation

Le Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (CEEP) recommande le remboursement de l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed (traitement combiné) dans le traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) localement avancé (qui ne se prête pas à un traitement curatif) ou métastatique, exprimant des mutations du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (gène *EGFR*) par insertion dans l'exon 20 (mutation ex20ins) chez l'adulte, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

Un essai clinique randomisé de phase III (PAPILLON; N = 308) mené en mode ouvert montre que le traitement de première intention par l'amivantamab combiné au carboplatine et au pémétréxed procure un avantage clinique supplémentaire aux adultes atteints d'un CPNPC avancé ou métastatique exprimant des mutations ex20ins dans le gène *EGFR*. L'essai PAPILLON montre que, comparativement au traitement par le carboplatine-pémétréxed, le traitement combiné à l'étude entraîne une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la survie sans progression (SSP) médiane après une durée de suivi médiane de 14,92 mois (11,37 mois comparativement à 6,70 mois; rapport des risques instantanés [RRI] = 0,40; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,30 à 0,53;  $P < 0,000 1$ ). Les taux de SSP à 12 mois sont de 48,0 % (IC à 95 % de 39,0 à 56,0) pour le traitement combiné à l'étude et de 13,0 % (IC à 95 % de 8,0 à 19,0) pour le carboplatine-pémétréxed; les taux de SSP à 18 mois sont de 31,0 % (IC à 95 % de 22,0 à 40,0) et de 3,0 % (IC à 95 % de 1,0 à 9,0), respectivement. L'amivantamab combiné au carboplatine et au pémétréxed procure également une amélioration statistiquement significative du taux de réponse objective (TRO) comparativement au carboplatine-pémétréxed; (rapport de cotes [RC] = [REDACTED]). Selon le CEEP, le profil d'innocuité de ce traitement combiné est maîtrisable et concorde avec le profil d'innocuité connu de ses composantes individuelles. On ne sait pas avec certitude si l'amivantamab combiné au carboplatine et au pémétréxed prolonge la survie en raison de l'immaturation des données sur la survie globale (SG) (maturité de 33 %), du taux élevé de patients passant du groupe carboplatine-pémétréxed au groupe amivantamab en monothérapie, et de l'imprécision des estimations (IC larges qui comprennent la valeur nulle).

Les patients expriment le besoin d'options de traitement qui améliorent la qualité de vie et la maîtrise de la maladie, qui retardent la progression de la maladie, qui ont des effets secondaires maîtrisables et qui prolongent la survie. L'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed répond à certains besoins des patients, dont celui de retarder la progression de la maladie, d'améliorer la maîtrise de la maladie et d'avoir un profil de toxicité maîtrisable. Il se peut que ce traitement combiné n'ait pas d'effet nuisible sur la qualité de vie liée à la santé comparativement au carboplatine-pémétréxed; cependant, les données probantes sont incertaines en raison du mode ouvert de l'essai et du déclin du nombre de patients fournissant des évaluations au fil du temps.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le traitement par l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed et aux prix courants accessibles au public pour les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 233 922 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée comparativement à la chimiothérapie à base de sels de platine seule. À ce RCED, l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée dans le traitement du CPNPC localement avancé (ne se prêtant pas à un traitement curatif) ou métastatique, exprimant des mutations activatrices ex20ins dans le gène *EGFR* chez l'adulte qui reçoit un traitement de première intention. Une réduction de prix est nécessaire pour que le traitement à l'étude soit considéré comme rentable à ce seuil.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Le traitement par l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed n'est remboursé que chez l'adulte atteint de CPNPC localement avancé ou métastatique, de type histologique non épidermoïde, qui répond aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1. mutations primaires ex20ins dans le gène <i>EGFR</i> confirmées;</li> <li>1.2. fonctionnement adéquat des organes et de la moelle osseuse.</li> </ul>	Les données probantes issues de l'essai PAPILLON montrent que le traitement à l'étude procure un bénéfice clinique chez les patients présentant ces caractéristiques.	—
2. Le patient a un bon indice fonctionnel.	L'essai PAPILLON porte sur des patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1.	Les patients présentant un indice fonctionnel ECOG de 2 pourraient être traités à la discrétion du médecin traitant.
3. Le patient ne se trouve pas dans l'une des situations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1. traitement à action générale antérieure en contexte de maladie localement avancée ou métastatique; une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante antérieure est permise, si le cancer a progressé au moins six mois après la fin de ce traitement;</li> <li>3.2. métastases non traitées au cerveau.</li> </ul>	Il n'y a pas de données probantes issues de l'essai PAPILLON appuyant un avantage de l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed chez les patients ayant des métastases au cerveau non traitées.  Les participants pouvaient avoir reçu un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine adjuvante ou néoadjuvante si la maladie avait progressé au moins 12 mois après la fin de ce traitement.	Les patients présentant des métastases stables ou traitées au SNC devraient être admissibles à ce traitement.  Il est raisonnable que les patients soient admissibles à l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed s'ils ont reçu une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante au moins six mois avant la progression de la maladie.
<b>Arrêt</b>		
4. Le traitement par l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed cesse en cas de progression de la maladie ou d'effets toxiques inacceptables.	Dans l'essai PAPILLON, les critères d'arrêt du traitement à l'étude incluent la progression de la maladie documentée à la radiographie (critères RECIST, version 1.1), l'apparition d'effets toxiques	Le traitement par l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed devrait se poursuivre jusqu'à une progression importante sur

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	<p>inacceptables ou la réponse à tout autre critère d'arrêt du traitement.</p> <p>La poursuite du traitement à l'étude après la confirmation de la progression de la maladie est permise dans l'essai PAPILLON si le chercheur est d'avis que le patient en tire un avantage clinique.</p>	le plan clinique de l'avis de l'oncologue traitant.
<b>Prescription</b>		
5. Le traitement est prescrit par des cliniciens ayant une expertise du traitement du CPNPC.	Cette condition vise à veiller à ce que le traitement n'est prescrit qu'aux personnes chez qui il est approprié et que les effets indésirables sont maîtrisés de façon optimale et rapide.	—
6. L'amivantamab n'est remboursé que si le traitement est amorcé en combinaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine (soit le carboplatine et le pémétréxed).	<p>L'essai PAPILLON fournit des données probantes sur l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed. Le CEEP n'a pas examiné pas de données probantes appuyant l'efficacité et l'innocuité de l'amivantamab lorsqu'il est utilisé en combinaison avec d'autres anticancéreux.</p> <p>L'essai PAPILLON ne produit pas de données probantes appuyant l'efficacité et l'innocuité de l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed lorsque ce schéma est amorcé avec d'autres médicaments anticancéreux ou quand l'un des deux composants est amorcé en monothérapie.</p>	<p>Le cisplatine peut être utilisé en remplacement du carboplatine à la discrétion du clinicien traitant.</p> <p>L'amivantamab peut être poursuivi en monothérapie lorsque la maladie répond au traitement, même si la chimiothérapie est arrêtée en raison d'effets secondaires ou d'effets toxiques.</p>
<b>Prix</b>		
7. Une baisse de prix.	<p>Le RCED de l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed est de 233 922 \$ l'AVAQ gagnée par comparaison à la chimiothérapie à base de sels de platine.</p> <p>Une réduction de 83 % du prix du traitement combiné à l'étude est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à la chimiothérapie à base de sels de platine.</p>	—
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
8. La faisabilité de l'adoption de l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed est examinée.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	l'estimation du promoteur et celle de CDA-AMC.	

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CDA-AMC = Agence des médicaments du Canada; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux; CPNPC = cancer du poumon non à petites cellules; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; SNC = système nerveux central

## Points de discussion

- Besoin non comblé important** : Le CEEP examine l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed à la lumière du critère de besoin non comblé important décrit à la section 9.3.1 des [Procédures relatives aux examens en vue du remboursement](#) (en anglais). Le CPNPC exprimant des mutations ex20ins dans le gène *EGFR* est une maladie virulente et potentiellement mortelle dont la SG est parmi les plus faibles pour les patients atteints d'un cancer du poumon. Il est considéré comme une maladie rare et il n'y a actuellement pas d'option de traitement accessible ciblant les mutations ex20ins. Les patients présentant des mutations ex20ins dans le gène *EGFR* ne tirent pas profit des traitements ciblant l'EGFR ou de l'immunothérapie actuellement offerts et représentent une population ayant des besoins non comblés importants. Les données probantes disponibles montrent que l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed entraîne une amélioration cliniquement importante de la SSP; après une durée de suivi médiane de 14,9 mois, la SSP médiane est de 11,4 mois dans le groupe recevant l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed et de 6,7 mois dans le groupe recevant le carboplatine et le pémétréxed seuls. Ces données probantes ont un degré de certitude élevé d'après une évaluation par l'approche GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).
- Survie globale** : Les patients expriment le besoin d'avoir accès à des traitements qui prolongent la survie. D'après les données probantes issues de l'essai PAPIILLON, l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed pourrait procurer un avantage sur le plan de la SG comparativement au traitement par le carboplatine et le pémétréxed seuls. Les données probantes ont un degré de certitude faible d'après une évaluation par l'approche GRADE. L'incertitude des résultats sur la SG découle de l'immaturation des données (33,3 % [70 de 210 événements] de la fraction d'information prévue pour l'analyse finale), du grand nombre de patients (41,9 %) ayant passé du groupe recevant le carboplatine et le pémétréxed au groupe recevant l'amivantamab en monothérapie, et de l'imprécision des estimations (c.-à-d. IC larges qui incluent la possibilité d'une différence faible ou nulle et dans certains cas d'effets nuisibles). À la lumière de ces limites, le CEEP n'est pas en mesure de tirer de conclusion ferme concernant les résultats sur la SG comparative de l'essai PAPIILLON.
- Effets indésirables** : Les patients veulent des traitements dont les effets indésirables sont faciles à prendre en charge. Les données sur l'innocuité comparative tirées de l'essai PAPIILLON indiquent que les événements indésirables de grade 3 ou supérieur et les événements indésirables graves

sont plus courants chez les patients traités par l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed, principalement la neutropénie, les troubles gastro-intestinaux et les infections et les infestations. Selon l'évaluation GRADE, l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed entraîne probablement une augmentation des éruptions cutanées et des réactions liées à la perfusion comparativement au traitement par le carboplatine et le pémétréxed seuls. Cependant, la majorité de ces réactions sont de faible grade et il est rare qu'elles entraînent l'arrêt du traitement. Les cliniciens experts s'attendaient à voir une proportion plus élevée de patients présentant des événements indésirables dans le groupe recevant l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed, étant donné que l'on compare un traitement combiné à une chimiothérapie seule. Le profil d'innocuité de l'amivantamab combiné au carboplatine et au pémétréxed semble maîtrisable et concorde avec le profil d'innocuité connu de ses composantes individuelles. Les patients mentionnent que l'espoir de survie surpasse l'aspect négatif des effets secondaires du médicament.

- **Données probantes indirectes** : En plus de la chimiothérapie à base de sels de platine, des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR ainsi que des immunothérapies sont actuellement offerts en première intention pour traiter les patients atteints d'un CPNPC exprimant des mutations ex20ins dans le gène *EGFR*. Cependant, les cliniciens experts mentionnent que les tumeurs présentant des mutations ex20ins dans le gène *EGFR* sont résistantes aux ITK de l'EGFR et associées à un faible taux de réponse aux immunothérapies; par conséquent, la chimiothérapie à base de sels de platine de première intention demeure l'option la plus pertinente et la plus souvent utilisée chez la population de patients visée par le présent examen. Le CEEP examine une étude sans répartition aléatoire soumise par le promoteur utilisant les données individuelles des patients de l'essai PAPHON et des données d'études de cohorte en pratique réelle pour comparer l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed aux ITK de l'EGFR et à l'immunothérapie combinée à la chimiothérapie. L'analyse comparative soumise comporte plusieurs limites, notamment l'hétérogénéité entre les méthodologies des études et les populations, le risque de confusion résiduelle, la petite taille des échantillons réels dans les groupes de comparaison, et l'imprécision des données. Les données probantes comparatives sont insuffisantes pour tirer des conclusions fermes sur l'efficacité relative (c.-à-d. la SG, la SSP, la SSP en contexte réel, et le temps écoulé avant le prochain traitement) de l'amivantamab en combinaison avec le carboplatine et le pémétréxed comparativement à celle des ITK de l'EGFR et de l'immunothérapie combinée à la chimiothérapie.
- **Procédure de dépistage** : Le CEEP discute de l'exigence relative au dépistage des mutations ex20ins dans le gène *EGFR* au moment de déterminer l'admissibilité à l'amivantamab. Ce dépistage fait actuellement partie de la pratique courante pour le CPNPC localement avancé ou métastatique au Canada et on ne s'attend pas à ce qu'il représente un obstacle à la mise en œuvre ou à l'accès.
- **Éléments économiques à considérer** : Les données probantes économiques sont hautement incertaines en raison des limites des données cliniques, et CDA-AMC n'est pas en mesure d'aborder certaines limites cernées dans la réanalyse. Pour tenir compte de l'incertitude persistante dans les



données économiques, une plus grande réduction du prix que celle mentionnée au [tableau 1](#) pourrait être nécessaire.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

## Comité d'experts en examen du PPEA

### Membres du Comité

Les D<sup>s</sup> Catherine Moltzan (présidente), Phillip Blanchette, Kelvin Chan, Matthew Cheung, Michael Crump, Jennifer Fishman, Jason Hart, Yoo-Joung Ko, Aly-Khan Lalani, Anca Prica, Adam Raymakers, Patricia Tang et Pierre Villeneuve, M<sup>mes</sup> Annette Cyr, Amy Peasgood et Danica Wasney, et M. Terry Hawrysh.

**Date de la réunion** : Le 13 novembre 2024

**Absences** : Aucune.

**Conflits d'intérêts** : Aucun.



**Canada's Drug Agency**  
**L'Agence des médicaments du Canada**  
Drugs, Health Technologies and Systems. Médicaments, technologies de la santé et systèmes.

ISSN : 2563-6596

**L'Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC)** est une organisation pancanadienne de la santé. Créés et financés par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, nous sommes chargés d'améliorer la coordination, l'harmonisation et la valeur publique au sein du paysage des médicaments et des technologies de la santé au pays. Nous fournissons aux dirigeants des systèmes de santé des données probantes et des conseils indépendants pour les aider à prendre des décisions éclairées sur les médicaments, les technologies de la santé et les systèmes de santé, et nous collaborons avec des partenaires nationaux et internationaux afin de renforcer notre influence collective.

**Avis de non-responsabilité** : Bien que CDA-AMC ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de la publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise au présent avis et aux modalités d'utilisation disponibles au [cda-amc.ca/fr](http://cda-amc.ca/fr).

L'information que renferme le présent document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement, et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel dans un contexte de prise de décisions. Vous acceptez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

CDA-AMC n'appuie ou ne promeut aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de CDA-AMC. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (en activité sous le nom de CDA-AMC) et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au document.

Toute question ou demande d'information sur ce rapport peut être adressée à [demandes@cda-amc.ca](mailto:demandes@cda-amc.ca).