

JANSSEN REÇOIT UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE POUR RYBREVANT® (AMIVANTAMAB), DANS LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON A PETITES CELLULES AVANCE PRÉSENTANT DES MUTATIONS D'INSERTION DANS L'EXON 20 DU GÈNE DE L'EGFR, APRES ECHEC D'UN TRAITEMENT A BASE DE SELS DE PLATINE

L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle est basée sur les résultats de l'étude de phase 1 CHRYSALIS ^{1,2,3}

Le laboratoire Janssen, entreprise pharmaceutique du groupe Johnson & Johnson a annoncé l'autorisation européenne de mise sur le marché conditionnelle (AMC) de RYBREVANT® (amivantamab) pour le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant des mutations d'insertion dans l'exon 20 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), après échec d'un traitement à base de platine.¹ RYBREVANT® est ainsi le premier traitement approuvé dans l'Union européenne ciblant spécifiquement les mutations d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR dans le CBNPC avancé.^{1,2}

*"Les patients atteints de CBNPC présentant des mutations d'insertion dans l'exon 20 du gène de l'EGFR représentent une population spécifique pour laquelle les options thérapeutiques actuelles restent limitées en nombre et en efficacité. La décision prise par la Commission européenne représente une étape importante pour la mise à disposition de l'amivantamab qui constitue un nouveau traitement ciblé pour les patients présentant cette mutation complexe"⁴, a déclaré le Dr Antonio Passaro, oncologue médical à la division d'oncologie thoracique de l'Institut européen d'oncologie à Milan, en Italie. **

L'AMC s'appuie sur les résultats de l'étude CHRYSALIS de phase 1, une étude clinique multicentrique, ouverte, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'amivantamab en monothérapie chez des patients atteints de CBNPC avancé après traitement à base de sels de platine.^{3,5,6} Le taux de réponse global évalué par les investigateurs chez les patients présentant une insertion dans l'exon 20 de l'EGFR était de 37 % (IC 95 %, 28 %-46 %), avec une durée médiane de réponse de 12,5 mois (IC 95 %, 6,5-16,1) et 64 % des patients ayant une durée de réponse supérieure ou égale à 6 mois⁵. Ces résultats étaient cohérents avec ceux rapportés par le comité de revue centralisée indépendant en aveugle (BICR), qui a montré un taux de réponse global de 43% (34%-53%), avec une durée médiane de réponse de 10,8 mois (IC à 95%, 6,9-15,0) et 55% des patients ayant une durée de réponse supérieure ou égale à 6 mois⁵. Ces résultats d'efficacité portaient sur 114 patients ayant bénéficié d'un suivi médian de 12,5 mois.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquents étaient principalement de grade 1-2 et comprenaient notamment des réactions liées à la perfusion (67 %), des éruptions cutanées (76 %) et des périnoyxis (47 %).⁵ Des arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été observés chez trois pour cent des patients.⁵ Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des réactions liées à la perfusion sont survenues lors des premières perfusions et ont

rarement eu un impact sur la capacité à poursuivre les traitements ultérieurs (1,1 % ont conduit à l'arrêt du traitement).⁵

"Cette autorisation de mise sur le marché répond à un besoin médical non couvert important en apportant une nouvelle option thérapeutique à cette population de patients et à leurs professionnels de santé en Europe. Il s'agit d'une étape importante vers notre objectif de fournir des thérapies innovantes qui modifieront la trajectoire du cancer du poumon", a déclaré Peter Lebowitz, M.D., Ph.D., responsable mondial du domaine thérapeutique, oncologie, Janssen Research & Development, LLC.

L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle est l'approbation d'un médicament qui répond à des besoins médicaux non satisfaits, sur la base de données moins complètes que celles habituellement requises, lorsque l'avantage de la disponibilité immédiate du médicament l'emporte sur le risque et que le demandeur est en mesure de fournir des données cliniques complètes à l'avenir.⁷ Cette AMC fait suite à d'autres approbations récentes de l'amivantamab, notamment celle de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, qui a approuvé le traitement en mai 2021 pour le traitement des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique avec des mutations d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR, dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de platine. D'autres demandes ont été soumises et sont en cours d'examen par d'autres autorités de santé dans le monde.⁸

"Nous sommes déterminés à changer le visage des soins contre le cancer", a déclaré Mathai Mammen, M.D., Ph.D., Responsable mondiale de la recherche et développement Janssen, Johnson & Johnson. "Chez Janssen, nous cherchons à améliorer les résultats à long terme pour les patients et à améliorer la qualité de vie en visant le bon traitement, pour le bon patient, au bon moment."

** Le Dr Passaro a précédemment fourni des services de conseil rémunérés pour Janssen en relation avec la recherche et les conseils consultatifs. Il n'a pas été rémunéré pour un travail médiatique.*

À propos de l'amivantamab

L'amivantamab est un anticorps bispécifique EGFR-MET, présentant une activité de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, qui cible les tumeurs associées à des mutations activatrices ou de résistance de l'EGFR et des mutations et amplifications de MET. Il dispose maintenant d'une AMM en Europe pour les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant des mutations d'insertion dans l'exon 20 de l'EGFR après échec d'un traitement à base de platine.^{1,9,10,11}

L'amivantamab fait l'objet de plusieurs essais cliniques en cours, notamment ¹³ :

- l'étude de phase 1/1b, CHRYSALIS-2, (NCT04077463) évaluant l'association d'amivantamab et de lazertinib, un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR de troisième génération, chez des patients ayant progressé après un traitement par

osimertinib et chimiothérapie.¹⁴

- en tant que traitement de première ligne dans l'étude de phase 3 MARIPOSA (NCT04487080) évaluant l'amivantamab en association avec le lazertinib, par rapport à l'osimertinib et au lazertinib seul dans le CBNPC avancé non traité à mutation de l'EGFR,¹⁵

- l'étude de phase 3 MARIPOSA-2 (NCT04988295) évaluant l'efficacité du lazertinib, de l'amivantamab et du carboplatine-pemetrexed par rapport au carboplatine-pemetrexed chez les participants atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec substitution de l'Exon 19del ou de l'Exon 21 L858R de l'EGFR après échec de l'osimertinib,¹⁶

- l'étude de phase 3 PAPILLON (NCT04538664) évaluant l'amivantamab en association avec le carboplatine-pemetrexed par rapport au carboplatine-pemetrexed pour les patients atteints d'un CBNPC avancé ou métastatique muté par l'EGFR avec des mutations d'insertion dans l'exon 20,¹⁷

- l'étude de phase 1 PALOMA (NCT04606381) évaluant la faisabilité de l'administration sous-cutanée (SC) de l'amivantamab. ¹⁸

À propos de l'étude CHRYSALIS

CHRYSALIS (NCT02609776) est une étude de phase 1, multicentrique, en ouvert visant à évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de l'amivantamab en monothérapie, en association avec le lazertinib et en association avec une chimiothérapie à base de platine, chez des patients atteints de CBNPC avancé présentant diverses mutations de l'EGFR². Dans l'étude, les investigateurs ont évalué l'efficacité en utilisant le taux de réponse global selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides version 1.1* (RECIST v1.1), le taux de bénéfice clinique, la durée médiane de la réponse et la survie médiane sans progression, ainsi que le profil de sécurité de l'amivantamab^{3,19}

L'étude devrait recruter 460 patients atteints d'un CBNPC avancé.³ Elle comprend deux parties : Une première partie pour la recherche de dose optimale d'amivantamab et une deuxième d'extension évaluant l'amivantamab à la dose recommandée.³

**RECIST (version 1.1) fait référence aux critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), qui constituent un moyen standard de mesurer la réponse des tumeurs solides au traitement et se basent sur la diminution, le maintien ou l'augmentation de la taille des tumeurs.²*

À propos du cancer du bronchique non à petites cellules (CBNPC)

En Europe, on estime qu'en 2020, 477 534 patients recevront un diagnostic de cancer du poumon, dont environ 85 % seront atteints d'un CBNPC.^{20,21} Le cancer du poumon est le cancer le plus meurtrier en France, avec plus de décès que le cancer du sein et le cancer de la prostate réunis²⁰.

Les principaux sous-types de CBNPC sont l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde et le carcinome à grandes cellules.²¹ Parmi les mutations activatrices les plus courantes dans les CBNPC, on trouve des altérations de l'EGFR, un récepteur tyrosine kinase qui favorise la croissance et la division cellulaires.²² Les mutations de l'EGFR seraient présentes chez 16 à 19 % des patients caucasiens atteints de CBNPC et chez 37 à 41 % des patients asiatiques atteints d'un adénocarcinome.²³ Le taux de survie à cinq ans pour les personnes atteintes

d'un CBNPC métastatique est inférieur à 20 %.²⁴ D'après des données de vie réelle, les patients présentant des mutations d'insertion dans l'exon 20 du gène EGFR auraient une survie globale (SG) à cinq ans de l'ordre de 8 %, ce qui est plus faible que les patients présentant certaines autres mutations de l'EGFR telles que les délétions de l'exon 19 ou des mutations L858R (SG à cinq ans de 19 % environ).²⁵

A propos de Janssen

La mission de Janssen est de bâtir un futur dans lequel les maladies n'existent plus. Et nous œuvrons sans relâche, en tant qu'entreprise pharmaceutique du groupe Johnson & Johnson, pour faire de ce futur une réalité. Nous repoussons les limites de la science pour lutter contre les maladies. Nous faisons preuve d'ingéniosité pour améliorer l'accès aux soins et faire renaître l'espoir. Nos efforts se concentrent sur les aires thérapeutiques dans lesquelles nous pouvons vraiment faire la différence : l'onco-hématologie, l'immunologie, la Virologie et les Maladies Infectieuses, les neurosciences, les maladies cardiovasculaires et métaboliques, ainsi que l'hypertension artérielle pulmonaire.

Pour en savoir plus, consultez le site <https://www.janssen.com/france/>.

Suivez-nous sur [Twitter](#)

Suivez-nous sur [LinkedIn](#)

Suivez-nous sur [YouTube](#)

JANSSEN-CILAG est une entreprise pharmaceutique de Johnson & Johnson.

Contacts presse



Alexandra Deleuze / 01 45 03 56 58 / a.deleuze@ljcom.net



Claire Le Faou, Chargée Communication & Affaires publiques
06 03 51 20 40 / clfaou@its.jnj.com

Références

1. Décision d'AMM européenne conditionnelle de Rybrevant.
<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1594.htm>
2. Remon, J et al. EGFR exon 20 insertions in advanced non-small cell lung cancer: A new history begins. *Cancer Treatment Reviews*. 90 (2020)
[https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(20\)30143-2/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(20)30143-2/fulltext).
3. ClinicalTrials.gov. Study of JNJ-61186372, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Available at:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02609776>. Accessed November 2021.
4. Vyse S et al. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2019; 4: 5. 2, Riess J et al. *JTO* 2018; 13(10): 1560–1568.
5. Résumé des Caractéristiques du Produit Rybrevant. Disponible sur le site internet de la commission européenne : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211209153836/anx_153836_fr.pdf. Consulté le 15 décembre 2021
6. Park et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion–Mutated Non–Small–Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. Available at https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.00662?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Accessed November 2021.
7. Conditional marketing authorisation. The European Medicines Agency. Available at:

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>

8. Johnson and Johnson. RYBREVANT® (amivantamab-vmjw) Receives FDA Approval as the First Targeted Treatment for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion Mutations. Available at: <https://www.jnj.com/rybrevanttm-amivantamab-vmjw-receives-fda-approval-as-the-first-targeted-treatment-for-patients-with-non-small-cell-lung-cancer-with-egfr-exon-20-insertion-mutations>. Accessed November 2021.
9. Grugan et al. Fc-mediated activity of EGFR x c-Met bispecific antibody JNJ-61186372 enhanced killing of lung cancer cells. *MABs*. 2017;9(1):114-126.
10. Moores et al. A Novel Bispecific Antibody Targeting EGFR and cMet Is Effective against EGFR Inhibitor-Resistant Lung Tumors. *Cancer Res*. 2016;76(13)(suppl 27216193):3942-3953.
11. Yun et al. Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR–MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion–Driven NSCLC. *Cancer Discov*. 2020;10(8):1194-1209.
12. Vijayaraghavan et al. Amivantamab (JNJ-61186372), an Fc Enhanced EGFR/cMet Bispecific Antibody, Induces Receptor Downmodulation and Antitumor Activity by Monocyte/Macrophage Trophocytosis. *Mol Cancer Ther*. 2020;19(10):2044-2056.
13. ClinicalTrials.gov. Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02609776>. Accessed November 2021
14. A Study of Lazertinib as Monotherapy or in Combination With Amivantamab in Participants With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04077463>. Accessed November 2021
15. ClinicalTrials.gov. A Study of Amivantamab and Lazertinib Combination Therapy Versus Osimertinib in Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MARIPOSA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT044487080>. Accessed November 2021
16. ClinicalTrials.gov. A Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination With Platinum-Based Chemotherapy Compared With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non- Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure (MARIPOSA-2). Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04988295> Accessed November 2021
17. ClinicalTrials.gov. A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions (PAPILLON). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04538664?term=PAPILLON&cond=NSCLC&draw=2&rank=1>. Accessed November 2021.
18. ClinicalTrials.gov. A Study of Amivantamab Subcutaneous (SC) Administration for the Treatment of Advanced Solid Malignancies. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04606381>. Accessed November 2021.
19. Park et al, Amivantamab (JNJ-61186372), an anti-EGFR-MET bispecific antibody, in patients with EGFR exon 20 insertion (exon20ins)-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). Available at https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9512. Accessed November 2021.
20. Globocan 2020. Estimated number of incident cases deaths in 2020, Europe, both sexes, all ages. Available at: www.gco.iarc.fr. Accessed November 2021.
21. Zappa C et al. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res* 2016; 5(3): 288–300.
22. Wee,P, Wang, Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers (Basel)*. 2017 May; 9(5): 52.
23. Zhang et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016. 7 (48): 78985 – 78993.
24. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2016 Apr;11(4):556-65.
25. Girard N, BazhenovaL, MinchomA, Ousi, GadgeelSM, Trigo J, et al. Comparative clinical outcomes for patients with NSCLC harboring EGFR exon 20 insertion mutations and common EGFR mutations. Abstract presented at: World Conference on Lung Cancer Annual Meeting; January 29, 2021; Singapore.