



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.00  
Fax: +4021-316.34.97  
www.anm.ro

**Addendum post-contestație la Raportul de Evaluare elaborat de SETS  
pentru care a fost emisă Decizia Președintelui ANMDMR de neincludere în Listă  
având nr. 1041/13.09.2024**

**Dosar nr. 19920/18.06.2024**

**DCI: AMIVANTAMABUM**

**DC: Rybrevant 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**

**Indicație: Rybrevant este indicat în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE (EGFR), după eșecul terapiei pe bază de platină**

**Comisia pentru soluționarea contestațiilor**

**a hotărât în urma ședinței de soluționare a contestațiilor susținută în data de 20.11.2024 aplicarea criteriilor de evaluare ale tabelului nr. 7 din OMS 861/2014 actualizat, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă” pentru indicația mai sus amintită.**





## **1. Aspecte privind procesul de evaluare inițial al dosarului Amivantamabum și hotărârea Comisiei pentru soluționarea contestațiilor**

Reprezentatul din România al DAPP pentru medicamentul Rybrevant a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Amivantamabum și DC Rybrevant 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică „*în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE (EGFR), după eșecul terapiei pe bază de platină*”, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat, respectiv: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

În urma evaluării realizate de către Serviciul evaluare tehnologii de sănătate (SETS) din cadrul Direcției Generale Inspecție Farmaceutică (DGIF) a fost emisă Decizia Președintelui ANMDMR nr. 1041/13.09.2024 de neinclusiune în *Lista*. Conform raportului întocmit de către SETS, autoritățile internaționale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE) și Germania (G-BA), au identificat și validat comparatori pentru medicamentul Rybrevant. În acest context, amintim că definiția medicamentului comparator utilizată de alte autorități europene de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale este diferită de definiția comparatorului listat în O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare. Prin urmare, unele medicamente listate drept comparatori în rapoartele internaționale pot fi comparatori sau alternative terapeutice în România, conform legislației naționale. În cazul dosarului Rybrevant, SETS a considerat că există *alternative terapeutice* pentru tehnologia medicală Rybrevant, dar care nu au acțiune țintită. Prin urmare, SETS a invalidat criteriile tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat, care au fost solicitate de către reprezentatul din România al DAPP pentru medicamentul Rybrevant.

Decizia Președintelui ANMDMR nr. 1041/13.09.2024 a fost contestată de către solicitant. Johnson & Johnson România SRL a motivat, în contestația depusă, că Rybrevant reprezintă singura alternativă terapeutică pentru pacienții români cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE (EGFR), după eșecul terapiei pe bază de platină.

Ședința de soluționare a contestațiilor s-a desfășurat în data de 20.11.2024. Comisia pentru soluționarea contestațiilor a hotărât reluarea procesului de evaluare prin aplicarea criteriilor de evaluare ale tabelului nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*” pentru indicația amintită anterior. PV aferent medicamentului Rybrevant poate fi consultat pe site-ul ANMDMR, la secțiunea „*Evaluare Tehnologii Medicale*”.

Prin urmare, prin acest raport de evaluare elaborat de către Serviciul evaluare tehnologii de sănătate pentru medicamentul cu DCI Amivantamabum și indicația „*în monoterapie, tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE (EGFR), după eșecul terapiei pe bază de platină*”, au fost luate în considerare criteriile tabelului nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

## **2. Evaluări HTA internaționale**

### **ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)**

#### **- HAS (Haute Autorité de Santé)-**

Raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Amivantamabum cu indicația „în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE, după eșecul terapiei pe bază de platină,, a fost publicat pe site-ul HAS la data de 27 aprilie 2023. Raportul este datat 5 aprilie 2023 și prezintă rezoluția Comisiei pentru Transparență privind nivelul **beneficiului terapeutic** aferent tehnologiei Rybrevant care a fost considerat a fi **scăzut**.

În absența terapiei țintite cu eficacitate satisfăcătoare la pacienții cu NSCLC cu mutație EGFR prin inserare în exonul 20, ca tratament de primă linie este recomandat fie un medicament de investigație clinică testat într-un studiu clinic fie o schemă de tratament care are la bază săruri de platină.

În ceea ce privește terapia de linia a II-a, după eșecul tratamentului chimioterapic bazat pe săruri de platină nu există un consens asupra tratamentului. Recomandările de tratament franceze și europene direcționează pacienții către un studiu clinic sau către tratamente disponibile în acces compasional sau acces precoce (amivantamab, mobocertinib, poziotinib). Deși pentru amivantamab exista Autorizație de punere pe piață, Comisia pentru Transparență a considerat în raportul datat 15 iunie 2022, că Rybrevant nu își are locul în strategia terapeutică a NSCLC. Pentru mobocertinib, în iulie 2022, a fost retrasă de către solicitant cererea de autorizație europeană de introducere pe piață.

Ca terapie de linia a II-a, chimioterapia (monoterapia sau asocieri) este inclusă în recomandările de tratament, însă eficacitatea sa este foarte limitată în a doua linie pentru NSCLC avansat (rata de răspuns de 8% până la 12% și supraviețuire fără progresie de 2 până la 4 luni), fiind asociată cu toxicitate semnificativă, precum și cu un impact negativ asupra calității vieții pacienților. În absența unor date specifice, performanța chimioterapiei în cazul mutației de inserție EGFR în exonul 20 nu este bine cunoscută.

În pofida acestor tratamente, în stadiul local avansat sau metastatic și în special în cazul mutației EGFR prin inserție în exonul 20, NSCLC rămâne o boală incurabilă cu prognostic slab, cu o supraviețuire globală mediană de aproximativ 16 luni în tratamentul de primă linie și 12 luni după cel puțin o linie de tratament.

Evaluarea beneficiului terapeutic aferent terapiei cu Rybrevant s-a efectuat pe baza rezultatelor studiului clinic CHRYSALIS.

Medicamentele validate drept comparator pentru tehnologia Rybrevant au fost:

1. gemcitabină, cu indicația: „în asociere cu cisplatina, în prima linie de tratament pentru NSCLC stadiu local avansat sau metastatic. Tratamentul cu monoterapie poate fi luat în considerare la pacienții vârstnici sau la cei cu un indice de performanță de 2,,
2. docetaxel cu indicația: „Docetaxelul este indicat pentru tratamentul cancerului pulmonar fără celule mici, local avansat sau metastatic, după eșecul chimioterapiei anterioare.,,
3. pemetrexed cu indicația: „monoterapie în tratamentul de linia a doua pentru pacienții cu NSCLC local avansat sau metastatic, cu histologie care nu este predominant scuamoasă,,
4. vinorelbina cu indicația: „cancer pulmonar fără celule mici,,

Comisia pentru Transparență a subliniat că tehnologia Rybrevant nu produce nici un impact demonstrat asupra morbidității și mortalității sau calității vieții pacienților.

### **ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE**

#### **NICE - National Institute for Health and Care Excellence**

Raportul NICE (National Institute of Health and Care Excellence) de evaluare a tehnologiei Rybrevant cu indicația menționată la punctul 1.9, a fost publicat la data de 14 Decembrie 2022, având nr. ta850. Conform acestui raport, **amivantamab nu este recomandat ca terapie pentru NSCLC în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE (EGFR), după eșecul terapiei pe bază de platină**. Principalele dovezi pentru amivantamab au provenit din studiul CHRYSALIS, un studiu de fază Ib, deschis, cu un singur braț.

Rezultatele din martie 2021 au arătat o supraviețuire mediană fără progresie de 6,74 luni (interval de încredere [IC] 95% 5,45 până la 9,66) și o supraviețuire globală mediană de 22,77 luni (IC 95% 17,48 până la neestimat).

Rezultatele de supraviețuire globală din martie 2022 au fost, de asemenea, disponibile, dar au fost considerate confidențiale de către companie și nu au fost prezentate în cadrul raportului NICE. Experții clinicieni au considerat că rezultatele obținute au fost semnificative din punct de vedere clinic.

În raportul NICE s-a evidențiat faptul că o populație mai mică de pacienți (n=114) a fost utilizată pentru analizele de eficacitate din studiul CHRYSALIS, comparativ cu numărul de pacienți mai mare utilizat pentru analizele populației de siguranță (n=153). Totodată, în raportul NICE a fost subliniat faptul că în lipsa dovezilor comparative directe, mărimea beneficiului adus de tehnologia Rybrevant în comparație cu tratamentele actuale este dificil de stabilit.

Opțiunile de tratament existente în Regatul Unit pentru NSCLC în stadiu avansat local sau metastatic cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR, după chimioterapia anterioară cu săruri de platină includ:

- reluarea chimioterapiei cu săruri pe bază de platină,
- docetaxel,
- docetaxel asociat cu nintedanib,
- imunoterapie (ca de ex. atezolizumab, nivolumab sau pembrolizumab).

Comitetul de evaluare a luat în considerare incertitudinea rezultatelor studiului clinic de fază I cu un singur braț, precum și intervalul rezultat în estimările cost-eficacitate, în acordarea unei rezoluții negative pentru rambursarea tehnologiei Amivantamab.

#### **SMC - Scottish Medical Consortium**

Conform documentului publicat pe site-ul SMC cu nr. SMC2638, tehnologia Rybrevant nu este recomandată pentru a fi rambursată. Precizăm că documentul publicat nu reprezintă un raport de evaluare.

### **G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss**

Conform rezoluției publicate pe site-ul G-BA privind terapia Rybrevant cu indicația menționată la punctul 1.9, datată 7 iulie 2022, pentru tehnologia cu DCI Amivantamabum au fost identificate 2 categorii de pacienți:

1. *adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR, după eșecul chimioterapiei pe bază de platină pentru care este indicată chimioterapia ulterioară*
2. *adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) local avansat sau metastatic, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR după eșecul chimioterapiei pe bază de platină pentru care nu este indicată chimioterapia ulterioară.*

Pentru prima categorie de pacienți, experții germani au identificat următoarele medicamente comparator:

- docetaxel,
- docetaxel asociat cu nintedanib,
- pemetrexed.

Pentru cea de-a doua categorie de pacienți, experții germani au identificat drept comparator cel mai bun tratament suportiv.

Concluzia experților germani a fost că tehnologia Rybrevant nu aduce niciun beneficiu adițional față de terapia comparator, pentru niciuna dintre cele 2 categorii de pacienți.

### **3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie**

Reprezentantul din România al DAPP pentru Rybrevant a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Amivantamabum este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **15 țări** din UE: Austria, Bulgaria, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Grecia, Italia, Lituania, Luxembourg, Olanda, Portugalia, Slovenia și Suedia.

### **4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI**

#### **4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni**

Luând în considerare următoarele aspecte:

- datele din articolului intitulat „*Real-World Treatment Patterns and Survival in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with EGFR Exon 20 Insertion Mutations*”, publicat în revista de specialitate Journal of Thoracic Oncology în anul 2019, respectiv faptul că mediana supraviețuirii globale a pacienților cu NSCLC în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR, după eșecul chimioterapiei este de 17,1 luni (CI: 8,7; 3,0), respectiv după eșecul administrării unui inhibitor de tyrozin kinază mediana supraviețuirii globale a pacienților este de 15, 3 luni (CI: 5,0; 23,5), iar după administrarea unei imuno terapii oncologice în orice asociere mediana supraviețuirii globale este de 8 luni (CI: 2,0; 10,1),

- raportul NICE ta 850 în care se menționează că tehnologia amivantamab întrunește criteriile pentru a fi considerată tratament pentru creșterea supraviețuirii în stadiul final al bolii, destinat pacienților cu o speranță medie de supraviețuire mai mică de 24 de luni,
- raportul HAS în care se menționează că pacienții cu NSCLC stadiu local avansat sau metastatic cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR, după eșecul unei linii de tratament, asociază o mediană a supraviețuirii globale de 12 luni,
- raportul HAS în care se menționează că pacienții cu NSCLC și tratament cu chimioterapie asociază o supraviețuire fără progresie a bolii de 2-4 luni,

SETS consideră că pacienții care prezintă caracteristicile menționate în indicația aprobată centralizat pentru Rybrevant asociază o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

#### **4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Eficacitatea și siguranța terapiei cu Rybrevant la pacienții cu NSCLC avansat local (nerezecabil) sau metastazat au fost evaluate în cadrul studiului clinic CHRYSALIS, studiu de fază I/II, multicentric, în regim deschis, cu mai multe cohorte. Studiul a cuprins 2 perioade: Perioada 1 de escaladare a dozei și Perioada 2 de extindere a dozei. În Perioada 2 cohortele au fost definite pe baza prezenței diferitelor tipuri de aberații EGFR sau MET.

Eficacitatea a fost evaluată la 114 pacienți cu NSCLC avansat local (nerezecabil) sau metastazat, grupați în perioada 1 a studiului și două cohorte din perioada 2, care prezentau mutații de tip inserție la nivelul exonului 20 al genei EGFR, a căror boală progresase în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină, cărora li s-a administrat amivantamab în monoterapie la doza recomandată de fază II în perioada 1 a studiului și care au avut o perioadă mediană de urmărire de 12,5 luni.

Țesuturile tumorale (93%) și/sau plasmatic (10%) pentru toți pacienții au fost testate la nivel local pentru a determina statusul mutației de tip inserție la nivelul exonului 20 al genei EGFR utilizând secvențierea de generație următoare (NGS) la 46% dintre pacienți și/sau reacția în lanț a polimerazei (PCR) la 41% dintre pacienți; pentru 4% dintre pacienți, metodele de testare nu au fost specificate.

Pacienții care au prezentat în ultimii 2 ani metastaze cerebrale netratate sau cu antecedente de boli pulmonare interstițiale (BPI) care necesită tratament cu steroizi cu acțiune prelungită sau alți agenți imunosupresori nu au fost eligibili pentru studiu.

Rybrevant a fost administrat intravenos în doză de 1050 mg la pacienți cu greutatea < 80 kg sau 1400 mg la pacienți cu greutatea ≥ 80 kg, o dată pe săptămână, timp de 4 săptămâni, apoi la fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5, până la dispariția beneficiului clinic sau a toxicității inacceptabile.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns global (RRG) evaluată de investigator, definită ca răspuns complet (RC) sau răspuns parțial (RP) confirmat pe baza RECIST v1.1. În plus, criteriul de evaluare final principal a fost evaluat prin intermediul unei evaluări centrale independente în regim orb (BICR).

Criteriile finale secundare de evaluare a eficacității au inclus durata răspunsului (DOR), supraviețuirea fără progresia bolii, supraviețuirea globală.

Vârsta mediană a fost de 62 ani (interval: 36–84) ani, cu 41% dintre pacienți cu vârsta ≥ 65 ani; 61% au fost femei; și 52% au fost asiatici și 37% au fost caucazieni.

Numărul median de tratamente anterioare a fost de 2 (interval: 1 până la 7 terapii).

La momentul inițial, 29% din pacienți aveau scorul de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 și 70% aveau scorul de performanță ECOG de 1; 57% nu au fumat niciodată; 100% aveau cancer în stadiul IV; iar 25% aveau tratament anterior pentru metastaze cerebrale.

Insertiile din Exon 20 au fost observate la 8 reziduuri diferite; cele mai frecvente reziduuri au fost A767 (22%), S768 (16%), D770 (12%) și N771 (11%).

Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate pe scurt în tabelul următor.

**Tabel nr. 1: Rezultate obținute în studiul CHRYSALIS**

	<b>Evaluare Investigator (N=114)</b>
<b>Rata de răspuns global<sup>a, b</sup> (ÎI 95%)</b>	<b>37% (28%, 46%)</b>
Răspuns complet	0%
Răspuns parțial	37%
<b>Durata răspunsului</b>	
Valoarea mediană <sup>c</sup> (ÎI 95%), luni	12,5 (6,5; 16,1)
Pacienți cu DR ≥ 6 luni	64%

#### *Datele de eficacitate*

- Obiectivul primar: ORR (overall response rate) evaluat de investigator (INV) a fost de 36,8% (IC 95%: 28,0%, 46,4%). Analiza de sensibilitate prin BICR a arătat ORR 43,0% (95% CI: 33,7%, 52,6%).
- DOR (duration of response) median după evaluarea investigatorului a fost de 12,5 luni (IC 95%: 6,5, 16,1). Analiza de sensibilitate prin BICR (Blinded Independent Central Review) a arătat DOR 10,8 luni (IC 95%: 6,9, 15,0). Procentul subiecților cu DoR ≥ 6 luni a fost de 64,3% (INV) și 55,1% (BICR).
- Timpul până la răspuns a fost de 1,6 luni la majoritatea subiecților respondenți. Ultimul răspuns observat a apărut înainte de 10 luni de tratament.
- Reducerea dimensiunii tumorii și răspunsurile obiective au fost observate în cadrul tuturor subtipurilor de mutații la nivelul exonului 20.
- Mediana PFS (progression-free survival) după evaluarea investigatorului a fost de 6,9 luni (IC 95%: 5,6, 8,6) pentru o rată de 71% de apariție a unui eveniment. Analiza de sensibilitate prin BICR a arătat o PFS de 6,7 luni (IC 95%: 5,5, 9,7) la o rată de 70% a evenimentului.
- OS (overall survival) mediană pentru populația de studiu a eficacității a fost de 22,8 luni (IC 95%: 17,5, neestimabil) la 35% rată a evenimentului, iar rata de supraviețuire estimată la 12 luni a fost de 73% (95% CI: 63%, 80%).

#### *Incertitudini și limitări*

- Natura exploratorie a studiului, cu revizuri majore de protocol bazate pe datele studiului și pe datele externe, lipsa prespecificării și a testării ipotezelor sunt surse majore de incertitudine în interpretarea rezultatelor. Au fost observate neconcordanțe între protocolul de studiu și Planul de Analiză Statistică pentru exonul 20, de exemplu referitor la obiectivul primar. Totuși, CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) a considerat că aceste inconsecvențe ar fi datorate tipului de studiu explorator de fază I, decât unor probleme majore legate de desfășurarea studiului.
- Există un risc de părtinire ascendentă pentru rezultatele de eficacitate datorată selecției celei mai promițătoare cohorte. O serie de analize statistice care abordează stabilitatea estimării ORR nu au rezolvat complet această problemă. Cu toate acestea, estimările ORR conform evaluărilor investigatorului și respectiv, BICR au fost consecvente pentru 4 data cut-off și 3 populații de eficacitate succesive, oferind o suficientă asigurare a stabilității estimării ORR.

- Designul studiului cu un singur braț împiedică contextualizarea. Comparația cu datele de eficacitate din practica clinică reală trebuie făcută cu prudență. Criteriile de includere în studiile clinice pot selecta o populație de subiecți cu un prognostic mai bun decât populația din îngrijirea medicală de rutină, rezultând o comparație neconservatoare.
- Obiectivele de eficacitate dependente de timp nu izolează efectul medicamentului în studiile cu un singur braț.

Menționăm faptul că, din cauza atât a designului cu un singur braț, cât și a dimensiunii limitate a studiului pivot CHRYSALIS, datele nu au fost considerate de CHMP ca fiind cuprinzătoare. Ca urmare, CE a acordat pentru Rybrevant o autorizație de punere pe piață condiționată, cu obligația specifică (SOB) pentru DAPP de a prezenta ulterior datele de confirmare privind eficacitatea și siguranța Rybrevant ale studiului clinic în curs de desfășurare de fază III, PAPILLON, care compară amivantamab în asociere cu terapia carboplatin-pemetrexed versus carboplatin-pemetrexed, la pacienții cu NSCLC avansat sau metastatic cu mutații activatoare de tip inserție la nivelul exonului 20 EGFR, ca tratament de primă linie.

Astfel, Rybrevant se află în prezent în studii clinice de fază III, comprehensive, studii precum MARIPOSA și PAPILLON, care evaluează asocierea terapeutică amivantamab împreună cu lazertinib, respectiv cu carboplatin-pemetrexed la pacienții cu NSCLC avansat sau metastatic cu mutații de tip inserție în exonul 20 al EGFR și ale căror rezultate sunt așteptate să apară în următorii ani.

În același context, prezentăm mai jos *eficacitatea și siguranța Rybrevant în raport cu alte terapii disponibile (2)*.

#### *Inhibitorii de tirozin kinază (TKI) ai EGFR*

Este cunoscut faptul că TKI induc o piedică sterică care previne legarea acestora de receptorul EGFR. Modelele preclinice și modelele experimentale realizate la pacienți au confirmat că prezența mutațiilor activatoare la nivelul exonului 20 al EGFR conferă un răspuns slab la erlotinib, gefitinib și afatinib. Aceste mutații de la nivelul exonului 20 sunt în medie de 100 de ori mai puțin sensibile decât mutațiile comune ale EGFR la TKI. Din acest motiv, pacienții care găzduiesc această mutație au fost în general excluși din studiile clinice pivot, deși sunt incluse în mod oficial în indicațiile pentru Iressa, Tarceva și Giotrif. O excepție cunoscută în prezent este menționată în ghidul NCCN NSCLC: mutația Y764nsFQEA de la nivelul exonului 20, care este asociată cu sensibilitatea la TKI EGFR disponibile.

Activitatea limitată a TKI-urilor asupra mutațiilor exonului 20 EGFR a fost observată în studii clinice mici, unde, în unele cazuri, se știe că și mutația Y764nsFQEA sensibilă la TKI a fost inclusă în estimările activității acestor terapii. În consecință, Iressa, Tarceva și Giotrif nu sunt recomandate pentru tratamentul pacienților cu mutații la nivelul exonului 20 EGFR (ghidurile NCCN). Activitatea prezentată mai sus pentru Rybrevant indică un avantaj terapeutic major în ceea ce privește eficacitatea, față de Iressa, Tarceva și Giotrif.

#### *Imunoterapiile*

Imunoterapiile disponibile pentru tratamentul de linia a doua sau a treia al NSCLC după chimioterapia de primă linie pe bază de platină a arătat rate globale de răspuns obiectiv de 20-21% față de 9% pentru pembrolizumab față de docetaxel (RCP Keytruda), 14% (13,6%) față de 13% (13,4%) pentru atezolizumab față de docetaxel (RCP Tecentriq) și 19% față de 12% pentru nivolumab vs docetaxel (RCP Opdivo). Toate studiile pivot au inclus procente mici de pacienți cu tumori cu mutație EGFR, care au primit anterior terapie TKI țintită EGFR.

Astfel, estimările disponibile pentru OS sugerează un posibil efect mai mic sau nici un efect (pembrolizumab) sau chiar un efect dăunător (atezolizumab și nivolumab) al tratamentului cu inhibitori ai punctului de control imun comparativ cu docetaxel în monoterapie ca tratament de linia a doua sau a treia al NSCLC cu mutație EGFR. În plus, în timp ce ORR global a favorizat imunoterapia, în cazul pacienților cu mutația EGFR pentru imunoterapiile pentru care au fost disponibile datele de subgrup (pembrolizumab, nivolumab), ORR a favorizat docetaxelul.



Asocierea ramucirumab și docetaxel pentru utilizare ca linia a 2-a de tratament al NSCLC a arătat un avantaj de 1,5 luni pentru OS și un ORR de 23% față de 14% raportat la brațul comparator cu docetaxel în monoterapie. Rezultatele raportate ulterior din studiul pivot la pacienții cu histologie de adenocarcinom (unde sunt prezente predominant mutațiile EGFR) a arătat un ORR de 19% față de 15% cu docetaxel în monoterapie (brațul comparator).

Luând în considerare și datele pentru ramucirumab plus docetaxel, un ORR de peste 20% nu pare probabil să fie de așteptat de la opțiunile de tratament disponibile în prezent pentru linia a 2-a de tratament al NSCLC cu mutații activatoare ale exonului 20 al EGFR.

*Amivantamab în comparație cu terapiile din practica clinică reală la pacienții cu NSCLC cu mutații de inserție ale exonului 20 EGFR, care au progresat după chimioterapia pe bază de platină (11)*

În studiul CHRYSALIS cu un singur braț, amivantamab a arătat răspunsuri durabile și siguranță gestionabilă la pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat care adăpostește mutații de inserție ale exonului 20 ale receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR) care au progresat anterior pe chimioterapie pe bază de platină. Datele obținute de la cohortele externe din practica clinică reală pot oferi context pentru interpretarea eficacității amivantamabului.

Rezultatele din practica clinică reală au fost selectate din trei baze de date din SUA (ConcertAI, COTA și Flatiron). Criteriile cheie de includere au fost diagnosticul NSCLC avansat cu mutații ale exonului 20 EGFR, chimioterapia anterioară pe bază de platină și scorul de performanță  $\leq 1$ .

*Obiectivul principal* al acestui studiu a fost evaluarea eficacității amivantamabului versus tratamentul antineoplazic ales de medici în practica clinică reală în rândul pacienților cu NSCLC avansat cu mutații ale exonului 20 EGFR, la care chimioterapia pe bază de platină a eșuat.

*Rezultate:* Cohorta din perioada extinsă a studiului CHRYSALIS a inclus 81 de pacienți care au primit amivantamab în doza recomandată de fază II (RP2D; 1050 mg,  $< 80$  kg; 1400 mg,  $\geq 80$  kg). Cohortele de control din practica clinică reală au inclus 125 de pacienți. Caracteristicile inițiale au fost în general similare între cohorte, cu excepția cazului în care mai mulți pacienți tratați cu amivantamab au fost asiatici (56% față de 13%). Cele mai frecvente terapii primite de cohortele externe au fost chimioterapia non-platină (25,1%), terapiile imuno-oncologice (24,2%), inhibitorii tirozin kinazei EGFR (16,3%) și chimioterapia pe bază de platină (16,3%). Rata generală de răspuns a fost de 40% în rândul pacienților tratați cu amivantamab și de 16% în rândul cohortelor externe.

Pacienții tratați cu amivantamab au avut o supraviețuire mai lungă fără progresie (PFS mediană 8,3 vs 2,9 luni; hazard ratio [HR; 95% CI]: 0,47 [0,34-0,65]), durata de timp până la următoarea terapie (DOR mediană 14,8 vs 4,8 luni; HR [95% CI]: 0,40 [0,28-0,57]) și supraviețuirea globală (OS mediană 22,8 vs 12,8 luni [95% CI]: 0,49 [0,31-0,77]) comparativ cu cohortele externe. Rezultatele au fost consistente în analizele de sensibilitate, comparând separat fiecare set de date externe de control cu grupul tratat cu amivantamab.

*În concluzie, pe baza datelor prezentate anterior, putem afirma că Rybrevant reprezintă singura terapie de linia a 2-a care vizează mutațiile exonului 20 EGFR la pacienții cu NSCLC avansat care au progresat anterior pe chimioterapia pe bază de platină și care determină încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.*

**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Statisticile GLOBOCAN România 2022 (12) situează cancerul pulmonar pe al 3-lea loc ca incidență și mortalitate din totalul cancerelor, cu o prevalență la 5 ani de 15500 cazuri. NSCLC reprezintă 85% din tipurile histologice, sau 13175 cazuri. Mutațiile EGFR sunt prezente la aproximativ 10% dintre pacienții cu cancer pulmonar. Mutațiile EGFR prin inserție la nivelul exonului 20 sunt rare și reprezintă aproximativ 10% din mutațiile EGFR sau aproximativ 1% din NSCLC. Se obțin 132 de cazuri de pacienți cu NSCLC cu mutații activatoare la nivelul exonului 20 EGFR.

Rata de răspuns la chimioterapia de linia a 2-a pentru NSCLC avansat este de 8% până la 12%. În total, între 88 și 92% dintre pacienți ar eșua la tratamentul pe bază de săruri de platină, respectiv 121 cazuri (3).

Raportat la populația totală a României de 19.031.330 locuitori (12), maximum de 5 cazuri dintr-o populație de 10.000 locuitori, reprezintă 9516 cazuri. Ca urmare, numărul de 121 cazuri de pacienți cu NSCLC avansat cu mutații activatoare la nivelul exonului 20 EGFR, care prezintă eșec la terapia anterioară pe bază de platină reprezintă 0,064 cazuri la 10.000, respectiv sub pragul maxim de 5 la 10.000.

*În concluzie, NSCLC avansat cu mutații activatoare la nivelul exonului 20 EGFR care prezintă eșec la terapia anterioară pe bază de platină reprezintă o afecțiune gravă, care pune viața pacienților în pericol și care se încadrează în procentul ce definește o boală rară.*

## 5. Punctaj

	PUNCTAJ
Haute Autorité de Santé (HAS)	7
National Institute of Health and Care Excellence (NICE) /SMC	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	0
Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	25
Stadiul evolutiv al bolii	30
<b>TOTAL: 62 de puncte</b>	

## 6. Concluzie

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI AMIVANTAMABUM, pentru indicația „Rybrevant este indicat în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE (EGFR), după eșecul terapiei pe bază de platină”, întrunește punctajul de **incluere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.



## 7. Recomandări

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Amivantamabum și DC Rybrevant 350 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „Rybrevant este indicat în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a RFCE (EGFR), după eșecul terapiei pe bază de platină”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP Rybrevant, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240822163786/anx\\_163786\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240822163786/anx_163786_ro.pdf)
2. EPAR Rybrevant : Rybrevant, INN-amivantamab
3. AVIZ HAS, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20128\\_RYBREVANT\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT20128%20.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20128_RYBREVANT_PIC_REEV_AvisDef_CT20128%20.pdf)
4. AVIZ NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta850/resources/amivantamab-for-treating-egfr-exon-20-insertion-mutation-positive-advanced-non-small-cell-lung-cancer-after-platinum-based-chemotherapy-pdf-82613545501381>
5. Aviz G-BA, [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5516/2022-07-07\\_AM-RL-XII\\_Amivantamab\\_D-788\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5516/2022-07-07_AM-RL-XII_Amivantamab_D-788_BAnz.pdf)
6. ESMO 2023 Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up
7. Legea nr. 293/2022 pentru prevenirea și combaterea cancerului
8. HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
9. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
10. OMS nr. 861/2014 actualizat
11. Lung Cancer 2022, Amivantamab compared with real-world therapies in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR exon 20 insertion mutations who progressed after platinum-based chemotherapy: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35597172/>
12. GLOBOCAN ROMÂNIA 2022: [642-romania-fact-sheet.pdf](https://globoviz.com/romania-fact-sheet.pdf)

Raport finalizat în data de: 18.12.2024

**Comisia pentru soluționarea contestațiilor**