

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 septembre 2017

*Date d'examen par la Commission : 21 juin 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 juillet 2017
a fait l'objet d'une audition le 13 septembre 2017.***osimertinib****TAGRISO 40 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 300 476 4 4)

TAGRISO 80 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 300 476 5 1)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	L01XE35 (inhibiteur de tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la population cible à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<p>« TAGRISSO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. »</p> <p><i>La réévaluation à la demande du laboratoire ne concerne que les patients ayant acquis la mutation EGFR T790M au cours de leur traitement de 1^{ère} ligne par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR.</i></p>

SMR	Important dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M acquise lors d'un traitement par ITK anti EGFR.
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité de l'osimertinib versus chimiothérapie établie en termes de survie sans progression (gain absolu de 5,7 mois), - le profil de tolérance plus favorable de l'osimertinib par rapport à la chimiothérapie à base d'un sel de platine, - mais l'absence de démonstration à ce jour d'un gain en survie globale par rapport à la chimiothérapie - et le caractère ouvert de l'étude qui ne permet en particulier pas d'apprécier le gain en qualité de vie, <p>La Commission considère que TAGRISSO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie associant un sel de platine au pemetrexed chez des patients ayant acquis la mutation EGFR T790M lors d'un traitement antérieur par ITK anti EGFR.</p>
ISP	TAGRISSO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TAGRISSO est un traitement de 2^{ème} ligne du CBNPC avancé ou métastatique avec mutation EGFR T790M après échec d'un traitement antérieur par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'une alternative disponible (chimiothérapie à base de platine) en termes de survie sans progression.</p> <p>Chez les patients d'emblée porteurs de la mutation EGFR T790M non prétraités par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR, faute de données cliniques, la place de TAGRISSO ne peut être précisée.</p> <p>Dans toutes les situations, l'instauration d'un traitement par TAGRISSO ne peut se faire qu'après mise en évidence de la mutation EGFR T790M. La recherche de cette mutation peut être effectuée sur ADN tumoral circulant et/ou biopsie tumorale.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>02/02/2016 (AMM « conditionnelle » en procédure centralisée) 24/04/2017 (AMM « complète » en procédure centralisée)</p> <p>Une AMM « conditionnelle » a été initialement délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament étaient attendues. Le laboratoire ayant déposé à l'EMA ces données supplémentaires (cf. paragraphe 9.1.2.2), l'AMM de TAGRISSO est passée du statut de « conditionnelle » à celui de « complète » (décision CE24/04/2017).</p> <p>PGR Européen</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services en cancérologie et oncologie médicale.</p> <p>TAGRISSO a fait l'objet d'une ATU entre le 07/04/2015 et le 02/05/2016.</p>
Classification ATC	<p>2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine tyrosine kinase L01XE35 osimertinib</p>

02 CONTEXTE

TAGRISSO est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant la mutation EGFR T790M, retrouvée chez environ 50 à 60% des patients prétraités par ITK anti EGFR et constituant un facteur de résistance à ces traitements. Dans de rares cas (environ 1 %), la mutation T790M est retrouvée dès le diagnostic établi.

Cette spécialité a obtenu une AMM conditionnelle en Février 2016 dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation EGFR T790M que cette mutation soit d'emblée présente ou acquise lors d'un traitement par ITK anti EGFR. Cette AMM reposait principalement sur deux études non comparatives et était conditionnée aux résultats de l'étude de phase III comparative qui était alors en cours de réalisation.

Suite à l'obtention de cette AMM conditionnelle, la commission de la Transparence a rendu un avis concernant l'inscription de TAGRISSO sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des spécialités agréées à l'usage des collectivités en septembre 2016. La Commission avait alors conclu à un SMR important à une ASMR V sur la base des seules données disponibles et dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus chimiothérapie.

Les données de l'étude de phase III, désormais disponibles, ont été déposées à l'EMA et ont permis de transformer l'AMM « conditionnelle » de TAGRISSO en une AMM « complète » (décision CE 24/04/2017). Sur la base de ces mêmes données, le laboratoire a sollicité la réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible de TAGRISSO dans le traitement dans la population des patients ayant développé la mutation T70M au cours du traitement de 1^{ère} ligne par un ITK anti EGFR (2^{ème} ligne uniquement), objet du présent avis.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TAGRISSO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M (récepteur du facteur de croissance épidermique). »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. [...]

Adaptations posologiques

Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour. »

05 BESOIN MEDICAL

Le cancer du poumon est en France le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme, ainsi que la 1^{ère} cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France.

Dans les CBNPC qui représentent près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon, il est préconisé de rechercher systématiquement la présence d'une mutation EGFR, d'un réarrangement d'ALK ou de ROS ou bien l'expression de PD-L1 mutation d'EGFR, pour le bilan diagnostique et définir la prise en charge thérapeutique¹. Une mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR), impliqué dans une voie de prolifération et de survie cellulaire est ainsi retrouvée dans environ 10% des CBNPC^{2 11}.

Au stade localement avancé ou métastatique, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique. En 1^{ère} ligne et en présence d'une mutation de l'EGFR, sans autre mutation ou réarrangement, une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR (gefitinib IRESSA, erlotinib TARCEVA ou afatinib GIOTRIF) est préconisée. La majorité des patients vont progressivement acquérir une résistance à ces traitements en raison de l'apparition fréquente de nouvelles mutations sur le gène codant pour le récepteur à l'EGF. La mutation T790M est ainsi retrouvée chez 50 à 60 % des patients ayant développé une résistance aux ITK anti EGFR alors qu'elle n'est d'emblée présente que dans environ 1% des cas^{1 3 4}.

En 2^{ème} ligne, le traitement de référence est une chimiothérapie à base d'un sel de platine (cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine) associée à une des molécules suivantes : gemcitabine, vinorelbine, taxanes (docétaxel et paclitaxel) ou pemetrexed. L'ajout du bévacicumab peut être préconisé en l'absence de contre-indication, et chez les patients ayant un indice de performance 0-1^{3 4}. Si instauré dans le protocole de chimiothérapie, un traitement d'entretien par pemetrexed peut être préconisé.

¹ INCA. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015.

² INCA. Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées février 2010.

³ Novello S et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27 (suppl 5): v1-v27.

⁴ NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. Version 5 (2017).

Malgré ces traitements, au stade localement avancé ou métastatique, les CBNPC restent des maladies incurables de mauvais pronostic avec un pourcentage de survie à 5 ans inférieur à 5%^{5 6}. Il persiste donc un besoin médical important pour de nouveaux traitements augmentant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

⁵ Site de l'American Cancer Society <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates> page consultée le 02/05/2016

⁶ Cetin K et al. Survival by histologic subtype in stage IV non small cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Clin Epidemiol 2011; 3: 139–48.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
GEMZAR (gemcitabine) Lilly Et ses génériques	Non	En association avec le cisplatine : traitement en 1 ^{ère} ligne des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.	AMM datant du 22/06/1996 avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	Sans objet.	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre Médicament Et ses génériques	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	AMM datant du 11/4/1989 avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	Sans objet.	Oui
TAXOL (paclitaxel) Bristol-Myers Squibb Et ses génériques	Non	En association avec le cisplatine pour le traitement du CBNPC chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie.	01/03/2000	Important	ASMR V par rapport aux associations à base de dérivés de la podophyllotoxine et de cisplatine.	Oui
TAXOTERE (docetaxel) Sanofi-Aventis Et ses génériques	Non	1. Traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. 2. En association au cisplatine dans le traitement du CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	1. 20/12/2000 2. 21/07/2004	Important	1. ASMR III par rapport aux traitements palliatifs et aux chimiothérapies à même visée thérapeutique. 2. ASMR IV par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine.	Oui
ALIMTA (pemetrexed) Lilly	Non	1 : en association avec le cisplatine dans le traitement en 1 ^{ère} ligne des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. 2 : en monothérapie dans le traitement de maintenance du CBNPC, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé.	Réévaluation : 25/05 :2016	Important	1 : ASMR V dans la stratégie thérapeutique 2 : ASMR IV dans la stratégie thérapeutique	Oui
carboplatine et cisplatine	Non	-	-	-	-	Oui

AVASTIN (<i>bevacizumab</i>) Roche	Non	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de 1 ^{ère} ligne chez les patients adultes atteints de CBNPC, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	Réévaluation : 25/05/2016	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
---	-----	--	------------------------------	-----------	--	-----

*classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités OPDIVO (nivolumab) et KEYTRUDA (pembrolizumab) ont récemment obtenu une AMM dans le traitement du CBNPC. Toutefois leurs indications et leurs places dans la stratégie thérapeutique ne sont pas comparables à celles de TAGRISSO. Par conséquent, ces spécialités ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui (octobre 2016)	Prise en charge uniquement en 2 ^{ème} ligne après l'échec d'un traitement par ITK anti EGFR
Allemagne	Non (octobre 2016)	Réévaluation prévue sur la base des données de l'étude de phase III (AURA 3)
Pays-Bas	Oui (avril 2016)	Population de l'AMM
Belgique	En cours d'évaluation	/
Espagne		
Italie		

Aux Etats-Unis TAGRISSO dispose d'une AMM avec le libellé suivant : « TAGRISSO is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), as detected by an FDA-approved test, who have progressed on or after EGFR ITK therapy ».

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	21/09/2016 (inscription)
Indication	TAGRISSO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M (récepteur du facteur de croissance épidermique).
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	Prenant en compte les seules données disponibles non comparatives ne permettant pas de quantifier l'apport thérapeutique de TAGRISSO et dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus la chimiothérapie, la Commission considère que TAGRISSO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents (cf. paragraphe 06).

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappels des données déjà évaluées (cf. avis du 21 septembre 2016)

L'avis d'inscription de TAGRISSO reposait principalement sur deux études non comparatives (AURA2 et AURAext) dont les résultats sont rappelés ci-dessous. Ces deux études pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation EGFR T790M et ayant progressé après une ou plusieurs lignes de traitement donc au moins un ITK anti EGFR.

Au total, ces deux études ont inclus 411 patients et ont été analysées de façon groupée. Environ 32 % des patients étaient en échec d'une ligne de traitement, 23 % de deux lignes de traitements,

17 % de 3 lignes de traitements, et 28 % de 4 lignes de traitement ou plus. La totalité des patients avait été traitée par au moins un ITK anti EGFR et 41 % par deux ou plus.

Les résultats disponibles correspondaient à ceux issus de l'analyse intermédiaire prévue au protocole effectuée au 01/11/2015 après un suivi minimum de 12 mois. A cette date, le pourcentage de réponse objective (critère de jugement principal), parmi les patients évaluable (n=397/411) était de 66,0% IC95 % = [61,1 ; 70,65]. Ces réponses étaient largement partielles (98 %) et seulement 6 réponses complètes ont été observées.

Les résultats issus des critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- le pourcentage de maladie contrôlée (réponse partielle, réponse complète ou maladie stable pendant au moins 6 semaines) était de 90,9% (IC95% = [87,7 ; 93,6]) ;
- la durée médiane de la réponse parmi ceux ayant obtenu une réponse objective (n=262) était de 12,5 mois (IC95% = [11,1 ; NC]) ;
- la médiane de survie sans progression était de 11,0 mois (IC95% = [9,6 ; 12,4]) ;
- la médiane de survie globale n'avait pas été atteinte dans aucune des deux études.

9.1.2 Nouvelles données

Dans le cadre de cette réévaluation le laboratoire a déposé :

- une actualisation des données issues des études non comparatives AURAext et AURA 2,
- les résultats de l'étude comparative versus chimiothérapie AURA3.

Ces données sont détaillées ci-dessous.

9.1.2.1 Actualisation des données issues des études non comparatives (AURAext et AURA2)

Le laboratoire a fourni une actualisation des résultats des études non comparatives AURAext et AURA 2 correspondant à une analyse effectuée au 01/11/2016 après un suivi médian de 24 mois pour AURA2 et de 22,1 mois dans AURAext (soit environ 12 mois de suivi médian supplémentaire).

A cette date, le pourcentage de réponse objective (critère de jugement principal) a été de :

- 61,1% (IC95% = [53,9 ; 67,9]) dans l'étude AURAext parmi les patients évaluable (n=121/198) ;
- 70,5% (IC95% = [63,7 ; 76,7]) dans l'étude AURA2 parmi les patients évaluable (n=141/200).

Concernant les critères de jugement secondaires :

- le pourcentage de maladie contrôlée (réponse partielle, réponse complète ou maladie stable pendant au moins 6 semaines) a été de 90,4% (IC95% = [85,4 ; 94,1]) dans l'étude AURAext et de 91,0% (IC95% = [86,2 ; 94,6]) dans l'étude AURA2 ;
- la durée médiane de la réponse a été de 12,5 mois (IC95m = [11,1 ; 16,9]) dans l'étude AURAext et de 11,8 mois (IC95% = [9,0 ; 13,8]) dans l'étude AURA 2 ;
- la médiane de survie sans progression a été de 11,0 mois (IC95% = [8,2 ; 12,5]) dans l'étude AURAext et de 9,8 mois (IC95% = [8,3 ; 12,3]) dans l'étude AURA2 ;
- la médiane de survie globale a été de 24,8 mois (IC95% = [21,2 ; NC]) dans l'étude AURAext et n'a pas été atteinte dans l'étude AURA2.

Chez les patients en 2ème ligne de traitement plus particulièrement :

- le pourcentage de réponse objective a été de 63,9% (IC 95% = [50,6 ; 75,8]) dans l'étude AURAext, et de 71,9% (IC 95% = [59,2 ; 82,4]) dans l'étude AURA2 ;
- la durée médiane de la réponse a été de 11,2 mois (IC 95% = [8,3 ; NC]) dans l'étude AURAext, et de 9,8 mois (IC 95% = [8,3 ; 15,2]) dans l'étude AURA2 ;
- la médiane de survie sans progression a été de 9,6 mois (IC95% = [6,7 ; 12,4]) dans l'étude AURAext et de 9,8 mois (IC95% = [8,3 ; 13,0]) dans l'étude AURA2 ;
- et la médiane de survie globale a été de 25,4 mois (IC 95% = [20,70 ; NC]) dans l'étude AURAext, et de 25,8 mois (IC 95% = [23,20 ; NC]) dans l'étude AURA2.

9.1.2.2 Données issues de l'étude comparative versus chimiothérapie (AURA3)

Référence	Etude AURA3 ⁷
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, ouverte, randomisée, comparant l'osimertinib à une chimiothérapie associant un sel de platine au pemetrexed avec maintenance possible par pemetrexed.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 20/08/2014. Date de l'extraction de base pour l'analyse principale de la survie sans progression : 15/04/2016. Date de l'extraction de base pour l'analyse intermédiaire de la survie globale : 02/09/2016.
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité de l'osimertinib par rapport à une chimiothérapie à base de sel de platine et de pemetrexed +/- entretien par pemetrexed en termes de survie sans progression.
METHODE	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 18 ans, - CBNPC localement avancé ou métastatique confirmé (histologie ou cytologie) non épidermoïde et non éligible à la chirurgie ou radiothérapie curatrice, - progression radiologique de la maladie à la suite d'une 1^{ère} ligne de traitement par ITK-EGFR sans aucun autre traitement. - mutation EGFR confirmée au moment du diagnostic et sensible aux ITK-EGFR (par exemple : G719X, délétion de l'exon 19, L858R, L861Q) - mutation EGFR T790M confirmée au moment de la progression de la maladie après une 1^{ère} ligne par ITK anti EGFR - indice de performance OMS de 0 ou 1 sans détérioration au cours des 2 semaines précédentes et espérance de vie minimum de 12 semaines. - présence d'au moins une lésion mesurable, non précédemment irradiée et non choisie pour effectuer la biopsie fraîche pendant la période de sélection de l'étude, pouvant être mesurée avec précision à l'inclusion comme étant ≥ 10 mm dans le diamètre le plus long (à l'exception d'un ganglion lymphatique dont le petit axe doit être ≥ 15 mm) par tomodensitométrie (TDM) ou imagerie par résonance magnétique (IRM), et adéquate pour des mesures répétées précises.
Critère de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - traitement antérieur par : <ul style="list-style-type: none"> o autre ligne de traitement pour le CBNPC en plus de la 1^{ère} ligne de traitement par ITK-EGFR o ITK-EGFR (erlotinib, géfitinib ou afatinib) dans les 8 jours (ou approximativement 5 demi-vies) précédant la 1^{ère} dose de traitement o tout autre agent de chimiothérapie, expérimental ou anticancéreux dans les 14 jours précédant la randomisation o osimertinib ou par un ITK-EGFR de 3^{ème} génération (ex : CO-1686) - persistance de toute manifestation de toxicité de grade ≥ 1 au moment de l'instauration du traitement à l'étude (à l'exception d'une alopecie de grade 2) - compression médullaire ou métastases cérébrales sauf si asymptomatiques, traitées et stables et ne nécessitant pas de corticoïdes pendant au moins 4 semaines avant le début du traitement à l'étude - autres maladies systémiques sévères ou non contrôlées, notamment une hypertension non contrôlée, diathèse hémorragique active ou une infection active en particulier le VHB, le VHC ou le VIH - nausées et vomissements réfractaires empêchant d'avaler le produit, affection gastro-intestinale chronique ou résection intestinale significative qui ne permettrait pas une absorption adéquate du traitement - présence d'un des critères cardiaques suivants : <ul style="list-style-type: none"> o intervalle QT corrigé moyen au repos (QTc) > 470 msec obtenu à partir de 3 électrocardiogrammes (ECG) o toute anomalie cliniquement importante du rythme, de la conduction ou de la morphologie de l'ECG de repos o tout facteur augmentant le risque de prolongation de l'intervalle QTc ou le risque d'événements arythmiques - antécédents médicaux de pneumopathie interstitielle, de pneumopathie interstitielle induite par les médicaments, de pneumonie radique ayant nécessité une corticothérapie ou tout signe de pneumopathie interstitielle cliniquement active

⁷ Mok TS et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 376: 629-40

	<ul style="list-style-type: none"> - réserve médullaire insuffisante ou défaillance fonctionnelle organique démontrées par un des paramètres biologiques suivants : <ul style="list-style-type: none"> o neutrophiles < 1,5 x 10⁹/l o plaquettes < 100 x 10⁹/l o Hémoglobine < 90 g/l o ALAT > 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) si absence de métastase hépatique documentée ou > 5 fois la LSN si présence de métastases hépatiques o ASAT > 2,5 fois la LSN si absence de métastase hépatique documentée ou > 5 fois la LSN si présence de métastases hépatiques o Bilirubine totale > 1,5 fois la LSN si absence de métastase hépatique ou > 3 fois la LSN si présence de métastases hépatiques ou d'un syndrome de Gilbert (hyperbilirubinémie libre) confirmé o Créatinine > 1,5 fois la LSN et clairance de la créatinine ≤ 60 ml/min. - antécédents d'hypersensibilité à l'osimertinib, carboplatine, pemetrexed, cisplatine ou à leurs excipients
Cadre et lieu de l'étude	126 centres dans 18 pays : Australie, Allemagne, France, Japon, Canada, Chine, Corée du Sud, Espagne, Hong Kong, Hongrie, Mexique, Pays Bas, Russie, Suède, Italie, Taiwan, Royaume-Uni et aux États-Unis. En France, 9 centres ont participé à cette étude.
Produits étudiés	Les patients ont été randomisés (2 : 1) pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> - Groupe <i>osimertinib</i> : osimertinib à la dose de 80 mg/jour jusqu'à progression de la maladie - Groupe chimiothérapie : pemetrexed 500mg/m² + carboplatine ASC5 ou cisplatine 75 mg/m² à J1 d'un cycle de 21 jours Les patients pouvaient recevoir jusqu'à 6 cycles de doublet de chimiothérapie. Les patients n'ayant pas progressé après 4 cycles pouvaient également continuer pemetrexed seul en entretien
Critère de jugement principal	Survie sans progression <u>évaluée par l'investigateur</u> et définie comme le délai entre la date de la 1 ^{ère} dose de traitement et la date d'observation d'une progression de la maladie (critère RECIST) ou du décès du patient
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<p><u>Critères secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de réponse objective (réponse complète ou partielle) - survie globale <p><u>Parmi les autres critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - durée de réponse - taux de contrôle de la maladie (réponse complète, partielle ou maladie stable pendant plus de 6 semaines) - qualité de vie mesurée par les scores de réponse aux questionnaires EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13
Taille de l'échantillon	Initialement, le nombre de sujets nécessaire avait été calculé de façon à comparer la SSP et la SG entre les deux groupes. Le protocole prévoyait l'inclusion de 610 patients pour pouvoir détecter un Hazard Ratio (HR) sur la SSP de 0,67 avec une puissance 95% et une erreur bilatérale de type I de 5%. A la suite d'un premier amendement au protocole, il a été décidé de permettre la permutation des patients du groupe chimiothérapie vers le groupe osimertinib en cas de progression de la maladie. Un deuxième et troisième amendements au protocole ont été effectués pour recalculer le nombre de sujet nécessaire de façon à comparer uniquement la SSP entre les deux groupes. Ainsi, l'analyse principale devait avoir lieu après l'observation de 221 événements pour permettre de détecter un Hazard Ratio (HR) de 0,67 avec une puissance 80% et une erreur bilatérale de type I de 5%. Ce HR correspond à une médiane de SSP de 3 mois dans le groupe chimiothérapie et de 6 mois dans le groupe osimertinib (soit un gain absolu de 3 mois). Partant de l'hypothèse que le pourcentage de sorties prématurées de l'étude serait de 20%, un recrutement de 410 patients était nécessaire.
Méthode de randomisation	La randomisation (2 : 1) a été stratifiée sur l'ethnicité (asiatique vs non asiatique).
Méthode d'analyse des résultats	<p><i>Population d'analyse :</i> ITT</p> <p><i>Critère de jugement principal :</i> La comparaison de la SSP entre les deux groupes a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur le facteur de stratification. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meir a été utilisé pour estimer les médianes de SSP. Aucune analyse intermédiaire n'a été prévue sur ce critère.</p> <p><i>Critères de jugement secondaires :</i> Selon le protocole, l'analyse en cas de significativité du critère principal, il était prévu une analyse de deux critères de jugement secondaires selon la séquence hiérarchique suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pourcentage de réponse objective (PRO) 2. Survie globale (SG)

La comparaison des PRO entre les deux groupes a été réalisée avec une régression logistique ajustée sur le facteur de stratification.

La comparaison de la SG entre les deux groupes a été réalisée avec un test du logrank ajusté sur le facteur de stratification. Un modèle de Cox a été utilisé pour estimer le HR et un modèle de Kaplan Meir a été utilisé pour estimer les médianes de SG.

Deux analyses intermédiaires et une analyse finale de la SG étaient prévues au protocole :

- La 1^{ère} analyse intermédiaire était prévue 4 mois après l'analyse principale de la SSP. Il était estimé qu'environ 119 décès serait survenus à cette date.
- La 2^{ème} analyse intermédiaire était prévue au 205^{ème} événement (environ 50% de de l'effectif total décédé)
- Et l'analyse finale était prévue après l'observation au 287^{ème} événement (environ 70% de l'effectif total décédé)

Pour limiter l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples, la méthode de La Demets O'Brien-Flemming a été utilisée pour les analyses intermédiaires de la SG. Tous les autres critères secondaires de jugement ont été analysés sans ajustement du risque alpha au seuil bilatéral de 5%.

RESULTATS

► Caractéristiques des patients inclus

Un total de 419 patients a été randomisé : 279 dans le groupe osimertinib et 140 dans le groupe chimiothérapie. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : caractéristiques des patients de l'étude AURA3

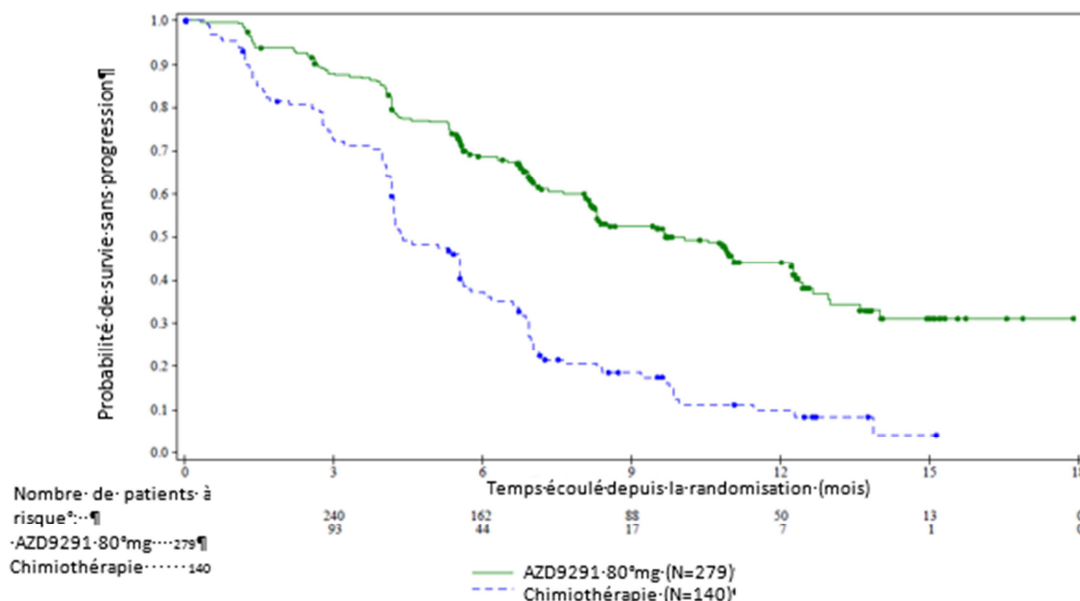
	Osimertinib 80 mg (N=279)	Chimiothérapie (N=140)	Total (N=419)
Âge (ans)			
Moyenne (écart type)	61,5 (11,6)	62,0 (11,9)	61,7 (11,7)
Médiane (min-max)	62,0 (25-85)	63,0 (20-90)	62,0 (20-90)
Sexe n (%)			
Hommes	107 (38,4)	43 (30,7)	150 (35,8)
Ethnicité n (%)			
Blanc	89 (31,9)	45 (32,1)	134 (32,0)
Noir ou Afro-américain	4 (1,4)	1 (0,7)	5 (1,2)
Asiatique	182 (65,2)	92 (65,7)	274 (65,4)
Autres	4 (1,4)	2 (1,4)	6 (1,4)
Tabagisme, n (%)			
Jamais	189 (67,7)	94 (67,1)	283 (67,5)
Actuel	14 (5,0)	8 (5,7)	22 (5,3)
Antérieur	76 (27,2)	38 (27,1)	114 (27,2)
Indice fonction OMS			
0	102 (36,6)	56 (40,0)	158 (37,7)
1	177 (63,4)	84 (60,0)	261 (62,3)
Stade de la maladie			
Locament avancé métastatique	266 (95,3)	138 (98,6)	404 (96,4)
Présence de métastase cérébrale	13 (4,7)	2 (1,4)	15 (3,6)
oui	93 (33,3)	51 (36,4)	144 (34,4)
Présence de métastase viscérales extrathoraciques			
oui	145 (52,0)	80 (57,1)	225 (53,7)
Mutation T790M confirmée par test Cobra			
oui	275 (98,6)	138 (98,6)	413 (98,6)
Traitement antérieur par radiothérapie			
oui	90 (32,3)	49 (35,0)	139 (33,2)
Nombre de traitements anticancéreux antérieurs pour cancer avancé			
1	269 (96,4)	134 (95,7)	403 (96,2)
2	9 (3,2)	6 (4,3)	15 (3,6)
3	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Durée du traitement antérieur par ITK anti EGFR			
< 6 mois	17 (6,1)	7 (5,0)	24 (5,7)
≥ 6 mois	262 (93,9)	133 (95,0)	395 (94,3)
Traitement (néo)adjuvant par ITK anti EGFR			
oui	25 (9,0)	10 (7,1)	35 (8,4)

► Critère de jugement principal

A l'issu d'un suivi médian de 8,4 mois dans le groupe osimertinib et de 5,5 mois dans le groupe chimiothérapie, l'osimertinib a démontré sa supériorité versus chimiothérapie sur ce critère. La médiane de SSP estimée par l'investigateur a été de 10,1 mois dans le groupe osimertinib (IC95% = [8,3 ; 12,3]) et de 4,4 mois dans le groupe chimiothérapie (IC95% = [4,2 ; 5,6]), soit un gain absolu de 5,7 mois en faveur de l'osimertinib : HR=0,30 IC95%=[0,23 ; 0,41] p<0,001.

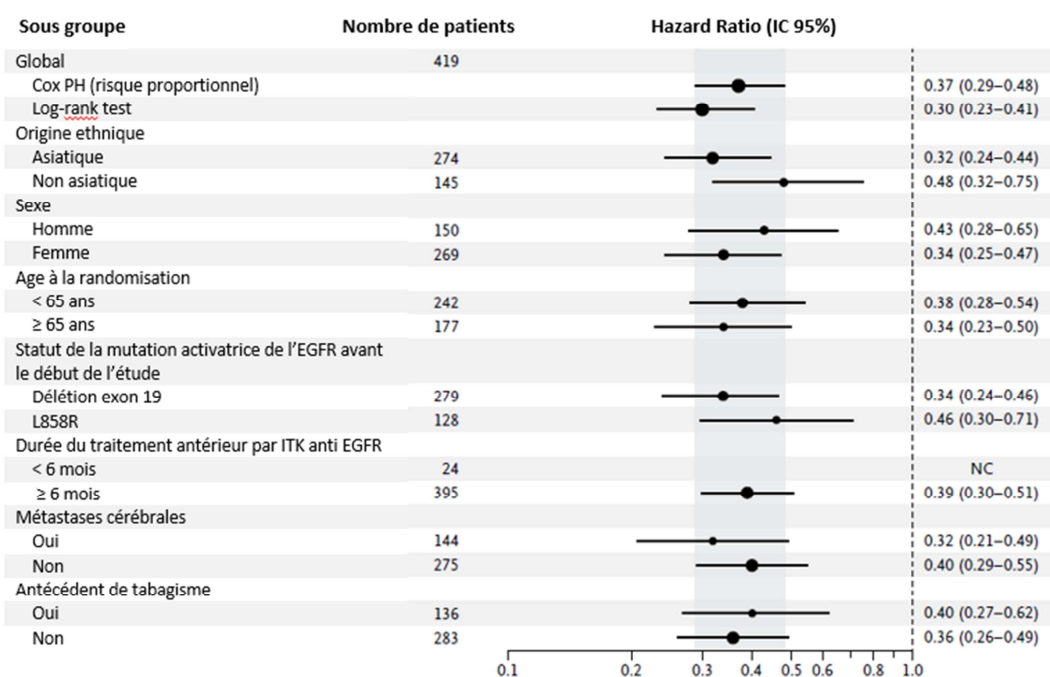
Une méthode de ré-échantillonnage de type bootstrap a été utilisée afin de calculer l'intervalle de confiance à 95% de cette différence absolue en termes de médiane de SSP. Avec cette méthode la différence absolue de médiane de SSP entre les deux groupes a été estimée à 5,4 mois avec un IC 95% allant de 2,8 mois à 7,6 mois.

Figure 1 : survie sans progression selon l'investigateur (population ITT)



Les résultats issus des analyses en sous-groupe sur ce critère sont rapportés dans le graphique forest plot ci-dessous. Ces résultats suggèrent la supériorité de l'osimertinib versus chimiothérapie dans l'ensemble des sous-groupes étudiés y compris dans celui avec des métastases cérébrales.

Figure 2 : analyses en sous-groupes de la SSP déterminée par l'investigateur



La SSP a également été analysée par un comité de relecture indépendant, ces résultats sont cohérents avec ceux issus de l'analyse principale avec une médiane de 11 mois dans le groupe osimertinib versus 4,2 mois dans le groupe chimiothérapie, soit un gain absolu de 6,8 mois : HR=0,28 IC95% = [0,22 ; 0,40] p<0,01.

Après progression constatée de la maladie, les patients du groupe chimiothérapie ont pu recevoir un traitement par osimertinib comme 3^{ème} ligne thérapeutique. Ainsi, au 02/09/2016, 94 patients (67%) des patients du groupe chimiothérapie avaient reçu de l'osimertinib.

► Critères secondaires de jugement hiérarchisés

- **Pourcentage de réponse objective (PRO)**

Le PRO a été plus élevé dans le groupe osimertinib que dans le groupe placebo : 70,6% (IC95% = [64,9 ; 75,9]) versus 31,4% (IC95% = [23,9 ; 39,8]) : OR=5,39 IC95% = [3,47 ; 8,48]. La majorité de ces réponses objectives ont été des réponses partielles avec seulement 4 réponses complètes dans le groupe osimertinib et 2 réponses complètes dans le groupe chimiothérapie, cf. tableau 2 pour détails

Tableau 2 : pourcentage de réponse objective déterminée par l'investigateur (population évaluable)

Type de Réponse	Meilleure réponse objective	Osimertinib 80 mg (N=279)	Chimiothérapie (N=140)
Réponse	Total	197 (70,6)	44 (31,4)
	Réponse complète	4 (1,4)	2 (1,4)
	Réponse partielle	193 (69,2)	42 (30,0)
Non réponse	Total	82 (29,4)	96 (68, .6)
	Maladie stable > 6 semaines	63 (22,6)	60 (42,9)
	Progression	18 (6,5)	26 (18,6)
	RECIST	15 (5,4)	22 (15,7)
	Décès	3 (1,1)	4 (2,9)
	Non évaluable	1 (0,4)	10 (7,1)

Les résultats issus de l'analyse par le comité de relecture indépendant sont cohérents avec ceux issus de l'analyse par l'investigateur (67,4% versus 36,3%, OR=3,63 IC95% = [2,37 ; 5,64]).

- **Survie globale**

Seule les données issues de la 1^{ère} analyse intermédiaire sont disponibles (extraction de la base 4 mois après l'analyse du critère de jugement principal). A cette date seulement 26 % des événements attendus pour l'analyse finale de la SG étaient survenus et le suivi médian était de 13,7 mois dans le groupe osimertinib et de 12,5 mois dans le groupe chimiothérapie. Dans cette analyse intermédiaire, aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence sur ce critère : HR=0,72 IC99,96 % = [0,34 ; 1,52], p=0,121>0,04. Les médianes de SG n'ont pas été atteintes quel que soit le groupe de traitement considéré.

► Autres critères secondaire de jugement

- **Durée de la réponse**

Parmi les patients ayant obtenu une réponse globale, la durée médiane de la réponse déterminée l'investigateur a été plus élevée dans le groupe osimertinib que dans le groupe chimiothérapie : 9,7 mois (IC95% = [8,3 ; 11,6]) versus 4,1 mois (IC95% = [3,0 ; 5,6]). Ces résultats sont cohérents avec ceux issus de l'analyse de la durée médiane de la réponse par un comité de relecture indépendant (11,2 mois versus 3,1 mois).

- **Contrôle de la maladie selon l'investigateur**

Le pourcentage de maladie contrôlée (définie comme l'obtention d'une réponse complète, partielle ou d'une maladie stable pendant plus de 6 semaines) a été plus élevé dans le groupe osimertinib que dans le groupe chimiothérapie : 93,7% versus 75,7% OR= 4,76 IC95% = [2,64 ; 8,84].

- **Qualité de vie**

Prenant en compte :

- le caractère ouvert de l'étude, qui ne permet pas d'apprécier ces données subjectives,
- le caractère exploratoire de ces analyses réalisées sans contrôle de l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples,
- et le nombre important de données manquantes avec seulement 92 patients du groupe osimertinib et 44 à 45 patients du groupe chimiothérapie (selon l'échelle considérée) évaluables à 6 mois,

les données relatives à ce critère de jugement ne seront pas détaillées dans cet avis.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des essais cliniques

9.2.1.1 Etudes non comparatives (AURA2 et AURAext)

Les données dans le tableau 3 ci-dessous correspondent à celles issues de la dernière analyse effectuée au 01/11/2016.

Tableau 3 : données de tolérance des études AURA extension et AURA 2

	AURA extension N=201	AURA 2 N=210
Au moins un EI, n (%)	201 (100)	207 (98,6)
Au moins un EI de grade 3 ou +, n (%)	94 (46,8)	86 (41,0)
Au moins un EI grave, n (%)	75 (37,3)	70 (33,3)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n (%)	18 (9,0)	15 (7,1)
EI ayant conduit à une modification de dose, n (%)	56 (27,9)	58(27,6)

Lors de l'analyse groupée de ces deux études en date du 01/05/2015 (2^{ème} analyse intermédiaire), les classes de systèmes d'organes (SOC) incluant des EIs de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ont été : affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (8,3%), investigations (5,8%), infections (5,8%) et affections hématologiques et du système lymphatique (3,9%).

Onze pneumopathies interstitielles étaient survenues dans ces 2 études, dont 4 ayant entraîné le décès du patient. Dans les deux études, un allongement de l'intervalle QT médian a été observé : un patient avait un intervalle supérieur à 500 msec, et 11 patients un intervalle supérieur à 60 msec.

9.2.1.2 Nouvelles données (étude AURA 3)

Les données issues de l'étude AURA 3, comparatives versus chimiothérapie, sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous. La presque totalité des patients de cette étude a présenté au moins un événement indésirable (EI) : 97,8% dans le groupe osimertinib et 99,3% dans le groupe chimiothérapie. En revanche, le nombre d'EI de grades ≥ 3 (22,6% versus 47,1%) ainsi que le nombre d'EI graves (17,9% versus 25,7%) ont été plus élevés dans le groupe chimiothérapie que dans le groupe osimertinib.

Tableau 4 : données de tolérance de l'étude AURA3

	Osimertinib 80 mg (N=279)	Chimiothérapie (N=136)
Tout EI	273 (97,8)	135 (99,3)
Tout EI lié au traitement	231 (82,8)	121 (89,0)
Tout EI de grade ≥ 3	63 (22,6)	64 (47,1)
Tout EI de grade ≥ 3 lié au traitement	16 (5,7)	46 (33,8)
EI ayant entraîné le décès	4 (1,4)	1 (0,7)
EI ayant entraîné le décès lié au traitement	1 (0,4)	1 (0,7)
Tout EI grave (y compris avec issue = décès)	50 (17,9)	35 (25,7)
Tout EI (y compris avec issue = décès) lié au traitement	8 (2,9)	17 (12,5)
Tous EI entraînant l'arrêt du traitement	19 (6,8)	14 (10,3)
Tout EI ayant entraîné l'arrêt du traitement lié au traitement	10 (3,6)	12 (8,8)

Dans le groupe osimertinib, les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) et considérés comme possiblement liés au traitement ont été : diarrhées (29,4 %), panaris (15,8 %), sécheresse cutanée (15,1 %), stomatite (12,2 %), prurit (10,8 %) et dermatite acnéiforme (10,8 %). Les EI de grades ≥ 3 considérés comme pouvant être reliés au traitement et survenus chez plus de 2 patients ont été : augmentation des ALAT et augmentation des ASAT.

Dix patients du groupe osimertinib ont eu une pneumopathie interstitielle diffuse (contre 1 dans le groupe chimiothérapie) considérée comme grave chez 3 patients. Enfin, 12 patients du groupe osimertinib ont eu des anomalies du QT (torsade de pointe ou allongement) contre 6 dans le groupe chimiothérapie.

9.2.1.3 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 1/100$) pouvant survenir lors d'un traitement par osimertinib sont les suivants : diarrhée, stomatite, pneumopathie interstitielle diffuse, rash, sécheresse de la peau, périonyxis, prurit, numération plaquettaire diminuée, diminution du nombre de leucocytes, diminution du nombre de neutrophiles.

9.2.1.4 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	Pneumopathie interstitielle, Allongement de l'intervalle QT
Risques importants potentiels	Toxicité du développement, Réaction cutanée sévère, Diarrhée sévère, Toxicité oculaire, Hépatotoxicité.
Informations manquantes	Exposition au long cours à l'osimertinib, Utilisation pendant l'allaitement, Utilisation chez les insuffisants rénaux sévères, Utilisation chez les insuffisants hépatiques modérés ou sévères, Utilisation chez les patients avec un indice de performance ECOG ≥ 2 , Utilisation chez les patients avec des métastases cérébrales symptomatiques, Interaction médicamenteuse potentielle entre l'osimertinib et les substrats du récepteur pregnane X (PXR) régulés par le CYP 3A4, Inhibition potentielle des transporteurs. Inhibition potentielle de la glycoprotéine P (P-gp), Biodisponibilité orale absolue de l'osimertinib, Utilisation chez les patients de plus de 75 ans.

09.3 Données d'utilisation (autorisation temporaire d'utilisation)

TAGRISSO a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative puis de cohorte entre le 07/04/2015 et le 02/05/2016 pour les patients adultes non éligibles à un essai clinique en cours, atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, porteurs des mutations EGFRm+ et T790M, qui ont progressé pendant ou après un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase du récepteurs de l'EGF, et par une chimiothérapie à base de sels de platine ou en cas d'intolérance à celle-ci.

Au total 467 patients ont été traités par osimertinib dans le cadre de l'ATU : 408 dans le cadre de l'ATU de cohorte (dont 129 initialement traités via une ATU nominative) et 59 dans le cadre de l'ATU nominative uniquement. Les données disponibles concernant les patients inclus dans l'ATU de cohorte sont résumés ci-dessous.

Ces 408 patients étaient âgés de 68 ans en médiane et étaient majoritairement des femmes (65,9%), non-fumeur (72,1%) atteints d'un adénocarcinome (96,1%) au stade métastatique (95,6%). Tous les patients avaient été prétraités par ITK anti EGFR (66,9 % en 1^{ère} ligne, 36,3 % en 2^{ème} ligne) et 80,9 % par une chimiothérapie à base de sel de platine (41,7% en 1^{ère} ligne, 42,1% en 2^{ème} ligne). L'osimertinib a été administré en tant que traitement de 2^{ème} ligne chez 24,3 % des patients, de 3^{ème} ligne chez 37,3 % des patients, de 4^{ème} ligne chez 18,9 % des patients et comme 5^{ème} ligne et plus chez 19,5 % des patients.

Sur ces 408 patients, 20 n'ont finalement jamais débuté le traitement. En mai 2016, 83,5% (n=324/388) étaient toujours sous traitement par osimertinib portant la durée médiane de traitement à 5,1 mois. A la fin de l'ATU, des formulaires d'évaluation du traitement ont été reçu pour 151 patients sur les 408 de la cohorte. Les informations sur l'évaluation clinique et l'évaluation tumorale radiologique mentionnées par les médecins lors de la dernière visite étaient les suivantes :

- réponse partielle chez 75 patients,
- stabilisation de la maladie chez 36 patients,
- pas d'évaluation tumorale radiologique chez 16 patients,
- progression de la maladie chez 10 patients,
- réponse complète chez 8 patients,
- non évaluable ou non spécifié chez 6 patients.

09.4 Résumé & discussion

Dans le cadre de sa demande de réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible de TAGRISSO, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude AURA3 randomisée, ouverte et comparative réalisé chez 419 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation EGFR T790M et prétraités par ITK anti EGFR. Les patients ont ainsi été randomisés (2 : 1) pour recevoir soit de l'osimertinib à la dose de 80 mg/jour jusqu'à progression de la maladie soit du pemetrexed 500 mg/m² en association au carboplatine ASC5 ou au cisplatine 75 mg/m² à J1 d'un cycle de 21 jours. Pour les patients du groupe chimiothérapie, un traitement d'entretien par pemetrexed était possible en l'absence de progression de la maladie après le 4^{ème} cycle. Il est à noter que chez ces patients en bon état général (score de performance OMS de 0 ou 1), l'ajout du bévacicumab à la chimiothérapie aura pu être réalisé.

A l'issu d'un suivi médian de 8,4 mois dans le groupe osimertinib et de 5,5 mois dans le groupe chimiothérapie, l'osimertinib a démontré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie sur le critère de jugement principal : la survie sans progression (SSP) déterminée par l'investigateur. La médiane de SSP a ainsi été estimée par l'investigateur à 10,1 mois dans le groupe osimertinib (IC95% = [8,3 ; 12,3]) et à 4,4 mois dans le groupe chimiothérapie (IC95% = [4,2 ; 5,6]), soit un gain absolu de 5,7 mois en faveur de l'osimertinib : HR=0,30 IC95% = [0,23 ; 0,41] p<0,001.

Une méthode de ré-échantillonnage de type bootstrap a été utilisée afin de calculer l'intervalle de confiance à 95% de la différence absolue des médianes de SSP. Avec cette méthode la différence

absolue de médiane de SSP entre les deux groupes a été estimée à 5,4 mois avec un IC 95% allant de 2,8 mois à 7,6 mois.

La SSP a également été analysée par un comité de relecture indépendant, ces résultats sont cohérents avec ceux issus de l'analyse principale (HR=0,28 IC95% = [0,22 ; 0,40] p<0,01). Après progression constatée de la maladie, 94 patients du groupe chimiothérapie (67%) ont reçu un traitement par osimertinib.

Le protocole de l'étude prévoyait deux critères secondaires hiérarchisés : le pourcentage de réponse objective déterminée par l'investigateur et la survie globale :

- le pourcentage de réponse objective a été plus élevé dans le groupe osimertinib que dans le groupe placebo : 70,6% versus 31,4% : OR=5,39 IC95% = [3,47 ; 8,48]. La majorité de ces réponses objectives ont été des réponses partielles avec seulement 4 réponses complètes dans le groupe osimertinib et 2 réponses complètes dans le groupe chimiothérapie.
- seules les données issues de la 1^{ère} analyse intermédiaire sont disponibles pour l'évaluation de la survie globale, date à laquelle 26% des événements attendus pour l'analyse finale étaient survenus. Dans cette analyse intermédiaire, aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence sur ce critère : HR=0,72 IC99,96 % = [0,34 ; 1,52], p=0,121>0,04.

Aucune conclusion sur la qualité de vie ne peut être faite en raison du caractère ouvert de l'étude et de la faiblesse méthodologique de ces analyses (exploratoires et nombre important de données manquantes).

Concernant la tolérance, la presque totalité des patients de cette étude a présenté au moins un événement indésirable (EI) dans l'étude : 97,8% dans le groupe osimertinib et 99,3% dans le groupe chimiothérapie. En revanche, le nombre d'EI de grades ≥ 3 (22,6% versus 47,1%) ainsi que le nombre d'EI graves (17,9% versus 25,7%) ont été plus élevés dans le groupe chimiothérapie que dans le groupe osimertinib.

Par ailleurs, le laboratoire a également fourni une analyse actualisée des deux études non comparatives ayant permis l'obtention de l'AMM conditionnelle de TAGRISSO en 2016. Ces résultats sont cohérents avec ceux issus de l'analyse principale de ces études déjà pris en compte dans l'avis d'inscription de cette spécialité du 21/09/2016.

Au total, l'osimertinib en tant que traitement de 2^{ème} ligne du CBNPC avec mutation EGFR T790M a démontré un gain en survie sans progression par rapport à la chimiothérapie (+5,7 mois) sans bénéfice démontré à ce jour sur la survie globale ou la qualité de vie mais au profit d'un profil de tolérance plus favorable. Alors que le protocole prévoyait initialement un nombre de sujet nécessaire de façon à démontrer une différence en termes de survie sans progression et de survie globale, le protocole a finalement été amendé pour réduire la taille de la population à inclure principalement en raison de l'obtention d'une AMM conditionnelle pendant l'étude. Cet amendement est regrettable, car il compromet très fortement, en termes de puissance, les analyses finales de la survie globale pourtant nécessaire pour apprécier pleinement l'intérêt clinique du traitement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance principalement issues d'une étude de phase III démontrant un gain en survie sans progression de l'osimertinib versus chimiothérapie, sans bénéfice démontré à ce jour sur la survie globale, il n'est pas attendu d'impact de TAGRISSO sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie n'est pas à ce jour démontré en raison du caractère ouvert de cette étude qui ne permet pas d'apprécier un critère subjectif et de la faiblesse méthodologique de ce critère (analyse exploratoire et nombre important de données manquantes). En raison des modalités d'administration de l'osimertinib (voie orale), TAGRISSO pourrait avoir un impact positif sur l'organisation des soins. Cet impact n'est toutefois pas démontré.

En conséquence, TAGRISSO n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

09.5 Programme d'études

► Programme de développement :

Type d'étude	Objectifs	Date des résultats
Etude de phase III « FLAURA », double randomisée, aveugle, comparative.	Comparer l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib versus un ITK anti EGFR (erlotinib ou gefitinib) chez des patients atteints d'un CBNPC EGFR muté localement avancé ou métastatique non traité au préalable.	Q2 2017
Etude de phase III « ADAURA » double randomisée, aveugle, comparative.	Comparer l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib versus placebo dans le traitement adjuvant du CBNPC EGFR muté (stade IB à IIIA) réséqué prétraité ou non par une chimiothérapie adjuvante.	Q3 2021
Etude de phase I/II « TATTON » comparative	Evaluer la tolérance et l'activité antitumorale de l'osimertinib en association avec un inhibiteur de MEK (selumetinib), une immunothérapie antiPD1 (durvalumab) ou un inhibiteur de c-MET chez des patients prétraités atteints d'un CBNPC.	Q4 2018

► Dans le cadre du PGR :

Type d'étude	Objectifs	Date des résultats
Etude de phase II non comparative	évaluer la tolérance et l'efficacité de l'osimertinib en Asie Pacifique (Chine, Australie, Corée du Sud) chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique EGFR et T790M muté traité par ITK anti EGFR au préalable.	Novembre 2016
Etude observationnelle non comparative	déterminer l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib en vie réelle chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique EGFR et T790M muté traité par ITK anti EGFR au préalable	Mai 2019
Etude de phase I non comparative	collecter des données de tolérance, de pharmacocinétique, et d'efficacité chez des évaluant l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib en monothérapie chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique EGFR et T790M muté traité par ITK anti EGFR au préalable avec des métastases cérébrales symptomatique.	Mai 2017
Etude de phase I non comparative	collecter des données de pharmacocinétique chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modéré ou avec une fonction hépatique normale après une seule dose d'osimertinib.	Mars 2019

La chirurgie est le traitement de choix des stades précoces du CBNPC. Cependant, une grande proportion de patients est diagnostiquée à un stade avancé de la maladie (environ 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) et le stade précoce n'est observé que chez 25 à 30% des patients. Au stade localement avancé ou métastatique la prise en charge thérapeutique repose sur un traitement systémique orienté selon le statut mutationnel EGFR.

En première ligne de traitement du CBNPC EGFR muté, une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR (géfitinib IRESSA, erlotinib TARCEVA ou afatinib GIOTRIF) est préconisée. La majorité des patients vont progressivement acquérir une résistance à ces traitements notamment causée par l'apparition de nouvelles mutations sur le gène codant pour le récepteur à l'EGF. La mutation T790M, est ainsi retrouvée chez 50 à 60 % des patients ayant développé une résistance aux ITK anti EGFR alors qu'elle n'est d'emblée présente que dans environ 1% des cas^{1 3 4}.

En deuxième ligne, le traitement de référence est une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine) à une des molécules suivantes : gemcitabine, vinorelbine, taxanes (docétaxel et paclitaxel) ou pemetrexed. L'ajout du bévacicumab (AVASTIN) peut être préconisé en l'absence de contre-indication, et chez les patients ayant un indice de performance 0-1^{1 3 4}.

Dans son avis du 21 septembre 2016, la Commission avait déjà considéré que TAGRISSO était une alternative possible en 2^{ème} ligne chez les patients ayant acquis la mutation T790M lors de leur traitement antérieur par ITK anti EGFR sans pouvoir à l'époque préciser sa place par rapport à la chimiothérapie.

Place de TAGRISSO (osimertinib) dans la stratégie thérapeutique :

TAGRISSO est un traitement de 2^{ème} ligne du CBNPC avancé ou métastatique avec mutation EGFR T790M après échec d'un traitement antérieur par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR. Sa supériorité a été établie vis-à-vis d'une alternative disponible (chimiothérapie à base de platine) en termes de survie sans progression.

Chez les patients d'emblée porteurs de la mutation EGFR T790M non prétraités par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR, faute de données cliniques, la place de TAGRISSO ne peut être précisée.

Dans toutes les situations, l'instauration d'un traitement par TAGRISSO ne peut se faire qu'après mise en évidence de la mutation EGFR T790M. La recherche de cette mutation peut être effectuée sur ADN tumoral circulant et/ou biopsie tumorale.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients ayant acquis la mutation EGFR T790M lors d'un traitement antérieur par ITK anti EGFR.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Traitement de 2^{ème} ligne.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du CBNPC avec mutation EGFR T790M localement avancé ou métastatique,
 - et de son incidence estimée à un maximum de 1 850 patients par an,
 - du besoin médical important pour des médicaments démontrant un avantage en survie globale et qualité de vie,
 - de l'absence de réponse au besoin médical identifié (pas d'impact démontré sur la morbidité ou sur la qualité de vie),
 - et de l'impact potentiellement positif, mais non démontré, de l'osimertinib sur l'organisation des soins (voie orale à la place d'une chimiothérapie parentérale),
- TAGRISO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TAGRISSO est important dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M acquise lors d'un traitement par ITK anti EGFR.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la supériorité de l'osimertinib versus chimiothérapie établie en termes de survie sans progression (gain absolu de 5,7 mois),
- le profil de tolérance plus favorable de l'osimertinib par rapport à la chimiothérapie à base d'un sel de platine,
- mais l'absence de démonstration à ce jour d'un gain en survie globale par rapport à la chimiothérapie
- et le caractère ouvert de l'étude qui ne permet en particulier pas d'apprécier le gain en qualité de vie,

la Commission considère que TAGRISSO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie associant un sel de platine au pemetrexed chez des patients ayant acquis la mutation EGFR T790M lors d'un traitement antérieur par ITK anti EGFR.

011.3 Population cible

La population cible de TAGRISSO concernée par cette réévaluation est celle des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M prétraités par ITK anti EGFR (2^{ème} ligne) :

- un total de 45 222 nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2015⁸,
- les CBNPC représentent près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon, soit 38 439 nouveaux patient par an⁹,
- lors du diagnostic initial de la maladie, on estime à ⁹:
 - o 65 % (24 985 patients) la part des stades IIIB et IV non opérables,
 - o 35 % (13 454 patients) la part du stade localisé, éligible à une prise en charge initiale chirurgicale ou radiothérapeutique, mais dont 2 sur 5 vont récidiver (5 382 patients) et seront éligibles à un traitement systémique,
- environ 80 % des CBNPC sont de type non épidermoïde¹⁰ parmi lesquels 10 % sont porteurs d'une mutation du gène EGFR¹¹, soit 2 429 nouveaux patients par an,
- la mutation T790M serait présente chez 50 à 60% des patients ayant progressé lors d'un traitement par ITK anti EGFR¹², soit environ entre 1 215 et 1 457 patients en 2^{ème} ligne.

Au total, la population cible de TAGRISSO en 2^{ème} ligne du CBNPC avancé ou métastatique avec mutation EGFR T790M est au maximum de 1 460 patients par an.

A titre d'information, entre le 07/04/2015 et le 24/12/2015, 447 patients ont été traités en France par TAGRISSO dans le cadre de son ATU (nominative puis de cohorte).

Pour rappel, la population cible de TAGRISSO en 1^{ère} ligne chez les patients d'emblée porteur de la mutation EGFR T790M (ne faisant pas l'objet de cette réévaluation) avait été estimée dans l'avis du 21 septembre 2016 à environ 30 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M acquise lors d'un traitement par ITK anti EGFR et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁸ INCA Incidence nationale du cancer du poumon. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/12-cancer-poumon/36-incidence-france-cancer-poumon.html#ind3> page consultée le 02/05/2016.

⁹ Locher C et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer 2013; 81: 32-8

¹⁰ Avis OPDIVO du 3 février 2016

¹¹ Barlesi F et al. Routine Molecular Profiling of Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a 1-Year Nationwide Programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet 2016; 387: 1415-26

¹² EPAR TAGRISSO. EMA/CHMP/15445/20165 17 décembre 2015