



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 20 MARS 2020

*osimertinib*

**TAGRISSO 40 et 80 mg, comprimés pelliculés**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

#### ► Quel progrès ?

TAGRISSO apporte un progrès thérapeutique par rapport aux autres ITK anti-EGFR dans la prise en charge du traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations (EGFR).

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), lorsque l'utilisation d'un ITK anti-EGFR est envisagée, l'osimertinib constitue l'option de choix de première ligne en raison de la démonstration d'un gain en termes de survie globale par rapport à l'erlotinib et au géfitinib avec un profil de tolérance jugé acceptable.

La Commission rappelle que les patients ayant d'autres mutations EGFR que celles de la délétion sur l'exon 19 ou la mutation L858R sur l'exon 21 (notamment la mutation T790M pour laquelle l'osimertinib dispose d'une AMM et d'un avis de la Commission spécifique) n'ont pas été évalués dans l'étude

FLAURA. Les mutations des exons 19 ou 21 représentent les mutations majoritaires de l'EGFR (85%)<sup>1</sup>

<sup>2</sup>

---

1 Leduc C, Merlio JP, Besse B et col. Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation: results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program. Ann Oncol 2017 ;28(11):2715-2724.

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

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>Indication Concernée</b>	TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Cette évaluation ne modifie pas l'appréciation de la commission de la Transparence concernant l'indication de première ligne avec la mutation EGFR T790M (cf. avis de TAGRISSO de 2016) <sup>3</sup>
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de l'osimertinib par rapport aux ITK anti-EGFR erlotinib ou géfitinib en termes de : <ul style="list-style-type: none"> <li>o survie sans progression évaluée par l'investigateur (médiane de survie de 18,9 mois dans le groupe osimertinib vs 10,2 mois dans le groupe comparateur ; HR=0,46 ; IC<sub>95%</sub> [0,37 ; 0,57], p &lt; 0,0001) et,</li> <li>o de survie globale (médiane de survie de 38,6 mois dans le groupe osimertinib vs 31,8 mois dans le groupe comparateur ; HR=0,799 ; IC<sub>95,05%</sub> [0,64 ; 0,99], p=0,0462),</li> </ul> </li> <li>- la tolérance acceptable de l'osimertinib par rapport aux ITK anti-EGFR erlotinib ou géfitinib,</li> <li>- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission considère que TAGRISSO (osimertinib) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux ITK anti-EGFR TARCEVA (erlotinib) et IRESSA (géfitinib), dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR en première ligne.</p>
<b>ISP</b>	TAGRISSO n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), lorsque l'utilisation d'un ITK anti-EGFR est envisagée, l'osimertinib constitue l'option préférentielle de première ligne en raison de la démonstration d'un gain en termes de survie globale par rapport à l'erlotinib et au géfitinib avec un profil de tolérance jugé acceptable.</p> <p>La Commission rappelle que les patients ayant d'autres mutations EGFR que celles de la délétion sur l'exon 19 ou mutation L858R sur l'exon 21 (notamment la mutation T790M pour laquelle l'osimertinib dispose d'une AMM et d'un avis de la Commission spécifique<sup>3</sup>) n'ont pas été évalués dans l'étude FLAURA. Les mutations des exons 19 ou 21 représentent les mutations majoritaires de l'EGFR (85%)<sup>4, 5</sup></p>
<b>Population cible</b>	La population cible de TAGRISSO en première ligne est estimée à environ 3 100 patients par an

<sup>3</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21 septembre 2016 pour la spécialité TAGRISSO. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT15113\\_TAGRISSO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15113.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT15113_TAGRISSO_PIC_INS_Avis3_CT15113.pdf)

<sup>4</sup> Leduc C, Merlio JP, Besse B et col. Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation: results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program. Ann Oncol 2017 ;28(11):2715-2724.

<sup>5</sup> Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées, INCa, Boulogne-Billancourt, février 2010.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de TAGRISSO (osimertinib), comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication suivante (datant du 07/06/2018, AMM centralisée) :

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

TAGRISSO est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant la mutation EGFR, présente dans 13% des cancers bronchiques non à petites cellules<sup>6</sup>. Il s'administre par voie orale en une prise par jour comme les autres ITK évalués par la Commission.

TAGRISSO a déjà été évalué par la commission de la Transparence 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* ».

En septembre 2016<sup>7</sup>, la commission de la Transparence a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique en précisant :

-qu'en traitement de première intention, chez les patients porteurs de la mutation T790M ayant progressé pendant ou après un traitement par ITK anti EGFR, dans l'attente de données comparatives, la place de TAGRISSO par rapport à la chimiothérapie ne pouvait pas être déterminée.

-chez les patients d'emblée porteur de la mutation EGFR T790M et non prétraités par ITK anti EGFR, faute de donnée clinique la place de TAGRISSO ne pouvait pas être définie.

En septembre 2017, après une réévaluation<sup>8</sup> ayant porté uniquement sur le traitement de deuxième ligne, chez les patients ayant acquis la mutation EGFR T790M au cours de leur traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par ITK anti EGFR, la CT a attribué un SMR important et une ASMR IV par rapport à une chimiothérapie associant un sel de platine au pemetrexed (sur la base de l'étude AURA 3 comparative versus chimiothérapie).

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

### Cancer bronchique

« TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans :

**-le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).**

-le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. »

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement par TAGRISSO doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée, le statut mutationnel EGFR doit être déterminé dans des échantillons tumoraux ou plasmatiques en utilisant une méthode d'analyse validée (voir RCP).

---

<sup>6</sup> INCa. Activité détaillée de génétique somatique dans le cancer du poumon en 2017. Disponible en ligne : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-du-poumon-les-tests-de-genetique-somatique#ind21976>.)

<sup>7</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 21 septembre 2016 pour la spécialité TAGRISSO. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT15113\\_TAGRISSO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15113.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT15113_TAGRISSO_PIC_INS_Avis3_CT15113.pdf)

<sup>8</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence du 13 septembre 2017 pour la spécialité TAGRISSO. Disponible en ligne [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15996\\_TAGRISSO\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT15996.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15996_TAGRISSO_PIC_REEV_Avis3_CT15996.pdf)

### 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 [...].

TAGRISSE peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure.

### 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 [...]. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Le cancer du poumon est en France le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3<sup>ème</sup> chez la femme, ainsi que la 1<sup>ère</sup> 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 cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon, une mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR), est retrouvée dans 10 à 15% des cas. Selon le référentiel INCA<sup>9</sup>, la recherche des mutations de l'EGFR, impliqué dans une voie de prolifération et de survie cellulaire, est systématiquement recommandée pour le bilan diagnostique et conditionne la prise en charge thérapeutique.

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 première ligne et en présence d'une mutation de l'EGFR, une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR (gefitinib IRESSA, erlotinib TARCEVA, afatinib GIOTRIF et dacomitinib VIZIMPRO) est préconisée<sup>10,11</sup>.

Depuis 2016, l'osimertinib (TAGRISSO) a intégré l'arsenal thérapeutique ciblant spécifiquement la mutation EGFR T790M, et est un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'un traitement antérieur par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR.

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%<sup>12,13</sup>. **Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR, le besoin en première ligne est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (gefitinib, erlotinib, afatinib et dacomitinib). Il persiste néanmoins un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale des patients tout en améliorant ou maintenant leur qualité de vie.**

---

<sup>9</sup> INCA. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015.

<sup>10</sup> Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29(Supplement\_4):iv192-iv237

<sup>11</sup> Updated version published 18 september 2019 by the ESMO Guidelines Committee.

<sup>12</sup> Site de l'American Cancer Society <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-celllung-cancer-survival-rates> page consultée le 29/08/2019

<sup>13</sup> 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.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TAGRISSO (osimertinib) dans le cadre de son inscription dans cette nouvelle indication sont les médicaments utilisés en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR, à savoir :

- Géfinitib (IRESSA),<sup>14</sup>
- Erlotinib (TARCEVA),<sup>15</sup>
- Afatinib (GIOTRIF),
- Dacomitinib (VIZIMPRO).

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
VIZIMPRO (dacomitinib) <i>Pfizer</i>	Oui	En monothérapie, pour le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.	23/10/2019	Important	23/10/2019 : VIZIMPRO n'apporte pas d' <b>ASMR (niveau V)</b> dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR en première ligne.	Non
IRESSA (gefinitib) <i>Astrazeneca</i>	Oui	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK	23/09/2015 (RI)	Important	04/11/2009 : IRESSA <u>en traitement de première ligne</u> du CBNPC localement avancé ou métastatique et en présence d'une mutation activatrice de l'EGFR-TK, IRESSA apporte une <b>ASMR mineure (niveau IV)</b> par rapport à carboplatine plus paclitaxel.  En traitement de 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique, les données disponibles sont limitées : moins de 5% des patients inclus dans les deux études présentées avaient une	Oui

<sup>14</sup> Il peut être également recommandé en association au carboplatine et au pemetrexed, toutefois cette association n'est pas enregistrée en Europe.

<sup>15</sup> Certaines recommandations mentionnent l'association de l'erlotinib au bevacizumab (AVASTIN), toutefois la prise en charge d'AVASTIN dans l'indication « en association à l'erlotinib, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, et présentant des mutations activatrices de l'EGFR » n'a pas été sollicitée (avis de la commission de la Transparence du 11 juillet 2018).

					tumeur présentant une mutation de l'EGFR. Par conséquent, la Commission considère qu'IRESSA n'apporte pas d' <b>ASMR (niveau V)</b> dans la prise en charge habituelle.	
TARCEVA (Erlotinib) <i>Roche</i>	Oui	Traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.	06/06/2012 (RI)	Important	06/06/2012 : En première ligne de traitement du CBNPC avec des mutations activatrices de l'EGFR, TARCEVA, comme IRESSA, apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>de niveau IV</b> ) par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine.	Oui
GIOTRIF (Afatinib) <i>Boehringer ingelheim</i>	Oui	Traitement des patients adultes naïfs de TKI anti EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR.	04/09/2019 (RI)	Important	19/02/14 : GIOTRIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> , inexistante) dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR en première ligne.	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

## ► Conclusion

**A ce jour, les comparateurs cliniquement pertinents de TAGRISSO (osimertinib) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	NA
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	En cours	NA
Belgique	Oui (29 mars 2019)	Population de l'AMM
Espagne	Oui (25 avril 2019)	Population de l'AMM
Italie	En cours	NA
Etats-Unis	Oui TAGRISSO is indicated for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 L858R mutations, as detected by an FDA-approved test	Population restreinte aux mutations EGFR par délétion de l'exon 19 ou par substitution au niveau de l'exon 21 (L858R)

Aux Etats-Unis TAGRISSO dispose d'une AMM avec le libellé suivant :

« TAGRISSO is a kinase inhibitor indicated for

- the first-line treatment of patients with metastatic NSCLC whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 L858R mutations, as detected by an FDA-approved test.
- the treatment of patients with metastatic EGFR T790M mutation-positive NSCLC, as detected by an FDA-approved test, whose disease has progressed on or after EGFR TKI therapy. ».

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

TAGRISSO, dans son indication initiale, à savoir « *le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M* », a été examiné à deux reprises par la commission de la Transparence.

<b>Date de l'avis</b>	21 septembre 2016 (Inscription)
<b>Indication</b>	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.
<b>SMR</b>	Important
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	TAGRISSO peut représenter un traitement de première intention chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation EGFR T790M ayant progressé pendant ou après un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR. Dans l'attente des données comparatives, sa place par rapport à la chimiothérapie ne peut être précisée. Chez les patients d'emblée porteurs de la mutation EGFR T790M et non prétraités par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR, faute de donnée clinique, la place de TAGRISSO ne peut être définie.
<b>ASMR</b>	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.
<b>Etudes demandées</b>	Aucune

<b>Date de l'avis</b>	13 septembre 2017 (Réévaluation à la demande du laboratoire).
<b>Indication</b>	TAGRISSE 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. <u>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<sup>ère</sup> ligne par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR.</u>
<b>SMR</b>	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.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	TAGRISSE est un traitement de 2 <sup>ème</sup> 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 TAGRISSE ne peut être précisée. Dans toutes les situations, l'instauration d'un traitement par TAGRISSE 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.
<b>ASMR</b>	Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none"> <li>- la supériorité de l'osimertinib versus chimiothérapie établie en termes de survie sans progression (gain absolu de 5,7 mois),</li> <li>- le profil de tolérance plus favorable de l'osimertinib par rapport à la chimiothérapie à base d'un sel de platine,</li> <li>- mais l'absence de démonstration à ce jour d'un gain en survie globale par rapport à la chimiothérapie</li> <li>- et le caractère ouvert de l'étude qui ne permet en particulier pas d'apprécier le gain en qualité de vie,</li> </ul> la Commission considère que TAGRISSE 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.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'extension d'indication de TAGRISSE (osimertinib) repose sur l'étude pivot de phase III de supériorité versus deux autres ITK anti-EGFR : FLAURA (NCT02296125) analysée ci-dessous.

A noter que l'osimertinib, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, a été étudié dans une étude non comparative (Etude AURA) dont 30 patients ont été traités par osimertinib à la dose de 80 mg. Ces résultats issus d'une étude de phase 1 déjà déposés précédemment, ne seront pas détaillés.

Un rapport<sup>16</sup> dans le cancer du poumon avancé et métastatique concernant des données épidémiologiques issues de la plateforme ESME est également fourni. Dans la mesure où seulement un faible pourcentage (0,6% des patients de la cohorte) concerne les patients en première ligne de traitement traité par l'osimertinib ces données ne seront pas détaillées.

<sup>16</sup> Rapport Advanced and Metastatic lung cancer. ESME (Epidémiologie, Stratégie et Médico-économie) 2019.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etude FLAURA

<b>Références</b> (l'étude a fait l'objet de 2 publications)	Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. ; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2018;378(2):113-125. <b>Première analyse (critère de jugement principal : survie sans progression)</b>  Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC N 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1913662 <b>Deuxième analyse (critère de jugement secondaire : survie globale)</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT02296125
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité de l'osimertinib en termes de survie sans progression par rapport aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) anti-EGFR (erlotinib ou géfitinib selon le choix de l'investigateur) pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, avec mutations activatrices de l'EGFR.
<b>Type de l'étude</b>	Etude de phase III de supériorité, randomisée, en double-aveugle, ayant comparé l'osimertinib <i>versus</i> ITK anti-EGFR (erlotinib ou géfitinib) en groupes parallèles. La randomisation a été stratifiée selon : - la mutation EGFR (délétion sur l'exon 19 / mutation L858R sur l'exon 21), - l'origine ethnique (asiatique / non asiatique).
<b>Date et durée de l'étude</b>	Début de l'étude (premier patient randomisé) : 19 février 2015 Date de la première dose du dernier patient inclus : 11 mars 2016 Date de gel de la base pour l'analyse principale de la survie sans progression (critère de jugement principal) : 12 juin 2017. Date de gel de la base pour l'analyse finale de la survie globale : 25 juin 2019.
<b>Cadre de l'étude</b>	Etude réalisée dans 132 centres dans 29 pays (dont 6 centres <sup>17</sup> en France ayant inclus 13 patients).
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age ≥ 18 ans (20 ans au Japon),</li> <li>- CBNPC à un stade localement avancé ou métastatique (IIIB/IV) ne relevant pas d'une chirurgie ou d'une radiothérapie curative,</li> <li>- Adénocarcinome du poumon confirmé : patient avec rechute systémique après une chirurgie antérieure à un stade précoce de la maladie, ou patient nouvellement diagnostiqué à un stade IIIB/IV. Les patients ayant une histologie mixte étaient éligibles si l'adénocarcinome était l'histologie prédominante,</li> <li>- Tumeur porteuse de l'une des deux mutations activatrices de l'EGFR connues pour être sensibles aux ITK anti-EGFR (délétion sur l'exon 19 ou mutation L858R sur l'exon 21), soit seule, soit en association avec d'autres mutations activatrices de l'EGFR, identifiées par un test local ou centralisé,</li> <li>- Echantillon tissulaire tumoral en quantité suffisante pour permettre une analyse centralisée du statut mutationnel EGFR,</li> <li>- Patient naïf de tout traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, et éligible à une première ligne de traitement par géfitinib ou erlotinib. Les antécédents de traitement adjuvant ou néo-adjuvant (chimiothérapie, radiothérapie, essai clinique) étaient autorisés, sous réserve que les autres critères d'inclusion soient respectés,</li> <li>- Score de performance OMS/ECOG de 0 ou 1, sans détérioration au cours des 2 semaines précédant l'inclusion et espérance de vie minimum de 12 semaines,</li> <li>- Présence d'au moins une lésion mesurable, non précédemment irradiée et non choisie pour effectuer la biopsie pendant la période de sélection, d'au moins 10 mm (à l'exception des ganglions lymphatiques devant avoir un petit axe d'au moins 15 mm), mesurée par tomographie par ordinateur ou imagerie par résonance magnétique (IRM), et susceptible d'être mesurée de façon précise et répétée. Dans le cas où une seule lésion était observée, elle pouvait être considérée comme la lésion cible</li> </ul>

<sup>17</sup> Centre Hospitalier Le Mans ; Institut Gustave Roussy (Villejuif) ; Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil ; Centre Leon Berard Lyon ; Centre Hospitalier Sainte Musse Toulon ; Nantes Hôpital privé du Confluent  
 HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
 AvisDef

	<p>si elle n'avait pas été préalablement irradiée, et si les évaluations tumorales au scanner de référence avaient été effectuées au moins 14 jours après la biopsie de dépistage.</p>
<p><b>Principaux critères de non-inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent de traitement par : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ tout traitement anticancéreux systémique du CBNPC localement avancé/métastatique, incluant chimiothérapie, agent biologique, immunothérapie ou médicament expérimental,</li> <li>▪ ITK anti-EGFR,</li> <li>▪ chirurgie majeure pendant les 4 semaines précédant la 1ère dose du traitement de l'étude ;</li> <li>▪ radiothérapie de plus de 30% de la moelle osseuse ou à large champ d'irradiation pendant les 4 semaines précédant la première dose de traitement de l'étude,</li> </ul> </li> <li>- Toute autre tumeur maligne susceptible de nécessiter un traitement pendant les 2 ans suivant le début du traitement de l'étude,</li> <li>- Effet indésirable induit par un précédent traitement systémique (par exemple chimiothérapie adjuvante) de sévérité &gt;1, non résolu au début de l'étude, à l'exception des alopécies et des neuropathies chimio-induites de grade 2,</li> <li>- Autre maladie grave et/ou non contrôlée,</li> <li>- Compression médullaire, métastases cérébrales symptomatiques<sup>18</sup> ou instables, à l'exception des patients ayant terminé un traitement définitif, non traités par corticoïdes, et ayant un état neurologique stable pendant au moins deux semaines après le traitement définitif et l'arrêt des corticoïdes,</li> <li>- Présence d'au moins une des critères cardiaques suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ intervalle QT corrigé moyen au repos (QTc) &gt;470 msec ;</li> <li>▪ anomalie cliniquement pertinente du rythme, de la conduction ou de la morphologie de l'ECG de repos,</li> <li>▪ facteur augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QTc ou de trouble du rythme,</li> </ul> </li> <li>- Antécédent 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,</li> <li>- Réserve médullaire insuffisante, paramètres hématologiques, hépatiques et fonction rénale en dehors des limites prévues par le protocole.</li> </ul>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>L'étude était composée de 3 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Phase de sélection</u> (jusqu'à 28 jours) : les patients étaient randomisés dans l'étude.</li> <li>- <u>Phase de traitement</u> : les patients recevaient le traitement jusqu'à progression ou aussi longtemps qu'un bénéfice clinique était observé selon l'investigateur. Ils étaient revus toutes les 6 semaines jusqu'au 18<sup>ème</sup> mois, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression de la maladie.</li> <li>- <u>Phase de suivi</u> : après l'arrêt du traitement de l'étude, les patients continuaient d'être suivis toutes les 6 semaines (phase de suivi). Il était prévu de suivre les patients jusqu'à la date d'analyse finale de la survie globale.</li> </ul> <p>Chez tous les patients, un suivi était réalisé 4 semaines après la dernière dose du traitement de l'étude à des fins de suivi de la tolérance.</p> <p><b>Figure 1 : Etude FLAURA – Schéma de l'étude</b></p> <pre> graph TD     subgraph "Phase de sélection"         A[Evaluation des critères de sélection] --&gt; B[Randomisation 1 : 1]     end     subgraph "Phase de traitement"         B --&gt; C1[Osimertinib 80mg 1f/jour + placebo]         B --&gt; C2[Géfitinib/erlotinib + placebo]         C1 --&gt; D[Evaluations RECIST 1.1 toutes les 6 semaines jusqu'au mois 18 puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression]         C2 --&gt; D     end     subgraph "Phase de suivi"         D --&gt; E[Suivi des traitements ultérieurs, de la survie sans progression 2 et de la survie globale toutes les 6 semaines]     end     D --&gt; F["Cross over Optionnel* Traitement après progression, par osimertinib si mutation T790M confirmée"]     F --&gt; E   </pre>

<sup>18</sup> Les patients présentant des métastases cérébrales asymptomatiques pouvaient être inclus dans l'étude.

	<p><b>*Cross over optionnel :</b> Les patients (hormis ceux recrutés en Chine) du groupe comparateur, après progression déterminée selon les critères RECIST v1.1 et confirmée avant la levée de l'insu de façon centralisée, pouvaient être traités par osimertinib, dans les cas où :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les patients avaient une mutation EGFR T790M ;</li> <li>- et n'avaient pas reçu de nouveau traitement après l'arrêt du traitement de l'étude.</li> </ul>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisés, selon un ratio (1 :1), pour recevoir par voie orale jusqu'à progression ou aussi longtemps qu'un bénéfice clinique était observé selon l'investigateur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Groupe expérimental :</b> osimertinib à la dose de 80 mg/jour</li> <li>- <b>Groupe comparateur (ITK anti-EGFR<sup>19</sup> selon le choix de l'investigateur) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soit l'erlotinib à la dose de 150 mg/jour</li> <li>- soit le géfitinib à la dose de 250 mg/jour</li> </ul> </li> </ul> <p>En cas de toxicité, des réductions de dose ou des interruptions de traitement étaient possible, dans les conditions prévues par le protocole.</p> <p>Les patients recevaient le traitement de l'étude jusqu'à progression de la maladie, apparition d'une toxicité inacceptable ou retrait du consentement. Après progression, les patients pouvaient toutefois continuer le traitement de l'étude s'ils en tiraient un bénéfice selon l'appréciation de l'investigateur.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur</b> définie par la durée entre la date de randomisation et la date de progression (évaluée selon les critères RECIST v1.1) ou du décès.</p> <p>Les patients n'ayant pas progressé ou n'étant pas décédés à la date d'analyse étaient censurés à la date de leur dernière évaluation tumorale.</p>
<b>Principaux critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critères de jugement secondaires inclus dans une procédure d'analyse hiérarchisée descendante :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie globale (SG)</b> définie par la durée entre la date de randomisation et la date de décès.</li> <li>- <b>Survie sans progression au niveau du système nerveux central (SSP SNC) évaluée par un comité de revue indépendant de neuro-radiologues</b> définie par la durée entre la randomisation et la date de progression au niveau du SNC ou du décès chez les patients ayant des métastases du système nerveux central à l'inclusion<sup>20</sup> selon les critères RECIST v1.1 (analyse en sous-groupe de patients).</li> </ul> <p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Taux de réponse objective</b>, défini par le pourcentage de patients ayant eu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) selon les critères RECIST v1.1.</li> <li>- <b>Durée de la réponse</b>, définie par la durée entre la date de première réponse documentée (RC ou RP selon les critères RECIST v1.1) et la date de progression ou du décès.</li> <li>- <b>Taux de contrôle de la maladie</b>, défini par le pourcentage de patients obtenant une RC, une RP ou une maladie stable (MS), selon les critères RECIST v1.1, pendant au moins 6 semaines (±7 jours).</li> <li>- <b>Régression tumorale</b>, définie selon les critères RECIST v1.1 comme la variation relative par rapport à l'inclusion de la somme des plus longs diamètres des lésions cibles au nadir, en l'absence de nouvelle lésion ou de progression des lésions non cibles.</li> </ul>

<sup>19</sup> A la date de démarrage de l'étude FLAURA, étude internationale, l'afatinib n'était pas encore disponible dans tous les pays, il n'a par conséquent pas été inclus parmi les comparateurs (premier patient randomisé le 19 février 2015).

<sup>20</sup> Ce critère a été évalué dans la population cFAS : patients randomisés (population FAS) disposant d'un scanner cérébral à l'inclusion et chez lesquels était observé au moins une lésion, mesurable ou non, du système nerveux central, confirmée par le comité de revue indépendant.

	<p>- <b>Qualité de vie</b>, évaluée par le questionnaire EORTC-QLQ-C30<sup>21</sup> (Quality of Life Questionnaire Cancer 30-item) et son module spécifique au cancer du poumon EORTC-QLQ-LC13<sup>22</sup> (Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13-item).</p>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p><u>Calcul du nombre de sujets nécessaires :</u> Afin de mettre en évidence une amélioration de la survie sans progression de 10 mois dans le groupe comparateur à 14,1 mois dans le groupe osimertinib (correspondant à un Hazard Ratio de 0,71), avec une puissance de 90% et un risque bilatéral alpha de 5%, le nombre d'événements nécessaires a été évalué à 359 événements chez 530 patients randomisés. Pour l'analyse de la survie globale, la taille de cet échantillon devait permettre de mettre en évidence un hazard ratio de moins de 0,75 (de 25 à 33,3 mois) avec une puissance de 72% et un seuil de significativité bilatéral de 5%.</p> <p>Par amendement du 13 avril 2015, après le recrutement des 530 patients, il a été prévu de poursuivre le recrutement en Chine uniquement, de 120 patients supplémentaires (cohorte chinoise).</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><b><u>L'analyse principale du critère de jugement principal (survie sans progression) :</u></b> Elle devait être réalisée lorsqu'environ 359 événements de progression ou décès étaient survenus, représentant environ 65% de maturité des données. La survie sans progression a été analysée par un test du log-rank stratifié, en prenant comme covariables le type de mutation (Ex19del/ L858R) et l'origine ethnique (asiatique/non asiatique), une approche de Breslow a été utilisée pour gérer les événements simultanés. Les médianes de survie sans progression ont été estimées par un modèle de Kaplan-Meier. Des analyses de sensibilité étaient prévues au protocole afin d'évaluer la robustesse de l'analyse principale (évaluation de la survie sans progression (SSP) par un comité de revue indépendant, prise en compte du biais de mesure, du biais lié à la date de mesure de la progression et du biais d'attrition).</p> <p><b><u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés (SG et SSP SNC)</u></b> Afin de contrôler l'inflation du risque alpha lié aux comparaisons multiples, le critère principal (SSP) et les deux critères secondaires (SG et SSP SNC) ont été analysés en trois étapes de manière à maintenir un risque d'erreur de type I de 5% en situation bilatérale selon une méthode séquentielle hiérarchique respectant l'ordre suivant : -survie sans progression (SSP), -survie globale (SG) -et survie sans progression au niveau du système nerveux central (SSP SNC) chez les patients ayant des métastases du système nerveux central à l'inclusion (ce critère secondaire hiérarchisé a été changé par amendement du plan d'analyse statistique du 16 décembre 2016). Si la comparaison d'efficacité n'était pas statistiquement significative lors d'une étape, les comparaisons d'efficacité suivantes étaient menées de manière descriptive.</p> <p><u>Deux analyses de la survie globale</u> étaient prévues : - une analyse intermédiaire à la date de l'analyse principale de la survie sans progression, - une analyse finale lorsque 60% des patients étaient décédés, soit après 318 décès.</p> <p>Afin de maintenir le risque alpha bilatéral à 5% pour ces deux analyses, le risque alpha consenti à l'occasion de l'analyse intermédiaire a été calculé à partir du nombre d'événements observés, en utilisant une fonction de dépense du risque alpha selon la méthode de Lan DeMets/O'Brien Fleming.</p>

<sup>21</sup> Le questionnaire EORTC-QLQ-C30 mesure les symptômes du cancer en général et leur répercussion sur la qualité de vie à partir de 30 questions pour évaluer : 5 échelles fonctionnelles (physique, limitation dans les activités quotidiennes, cognitive, émotionnelle et sociale), 3 échelles symptomatiques (fatigue, douleur, nausées/vomissements), 6 items isolés (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhées et difficultés financières) et une mesure globale de l'état de santé du patient. La différence minimale cliniquement pertinente est d'au moins 10 points pour les différentes échelles et mesures.

<sup>22</sup> Le questionnaire EORTC-QLQ-LC13 mesure les symptômes du cancer du poumon et les effets induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie standard à partir de 13 questions pour évaluer : les symptômes spécifiques au cancer du poumon (toux, hémoptysie, dyspnée et douleur), les effets indésirables des traitements (douleur buccale, dysphagie, neuropathie périphérique et alopecie) et le recours aux antalgiques. La différence minimale cliniquement pertinente est d'au moins 5 points.

Pour les patients non décédés au moment de l'analyse, les données ont été censurées.

**Analyses en sous-groupes** à caractère exploratoire étaient également prévues au protocole, sans contrôle du risque alpha sur le critère de la SSP pour plusieurs variables notamment selon l'origine ethnique, la présence d'une mutation EGFR T790M à l'inclusion, le type de mutation EGFR (Ex19del / L858R), la positivité de la mutation EGFR par détection de l'ADN tumoral circulant et la confirmation centralisée de la positivité de la mutation EGFR. Ces analyses à visées descriptives sont présentées en Annexe.

#### **Populations d'analyse**

Les analyses d'efficacité ont été réalisées en **population FAS** (*Full Analysis Set*) définie par l'ensemble des patients randomisés.

L'analyse d'un des deux critères secondaires hiérarchisés (la SSP SNC) a été effectuée dans la population **cFAS** définie par les patients randomisés (population FAS) disposant d'un scanner cérébral à l'inclusion et chez lesquels était observée au moins une lésion, mesurable ou non, du système nerveux central, confirmée par le comité de revue indépendant.

Les analyses de tolérance ont été conduites en **population d'analyse de la tolérance**, définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.

#### **Principaux amendements au protocole**

Le protocole approuvé initialement le 8 août 2014 a été amendé à trois reprises (dont le dernier amendement en date du 7 mars 2018).

Parmi les principales modifications pour l'amendement du 13 avril 2015 on notera :

- La poursuite du recrutement en Chine afin de recruter au moins 120 patients chinois (à la demande des autorités chinoises),
- Le cross over chez les patients du groupe comparateur avec la possibilité d'être traités par osimertinib après progression, si les patients avaient les critères d'éligibilité (notamment mutation EGFR T790M),
- La suppression de l'analyse intermédiaire sur la SSP,

Les principales modifications pour l'amendement du 24 septembre 2015 ont été :

- La réduction de la taille de l'échantillon de 650 à 530 patients,

Les principales modifications pour l'amendement au protocole du 7 mars 2018 (date postérieure à l'analyse principale) ont été :

- Précisions sur le suivi et la prise en charge des patients après progression et après analyse finale de la survie globale.

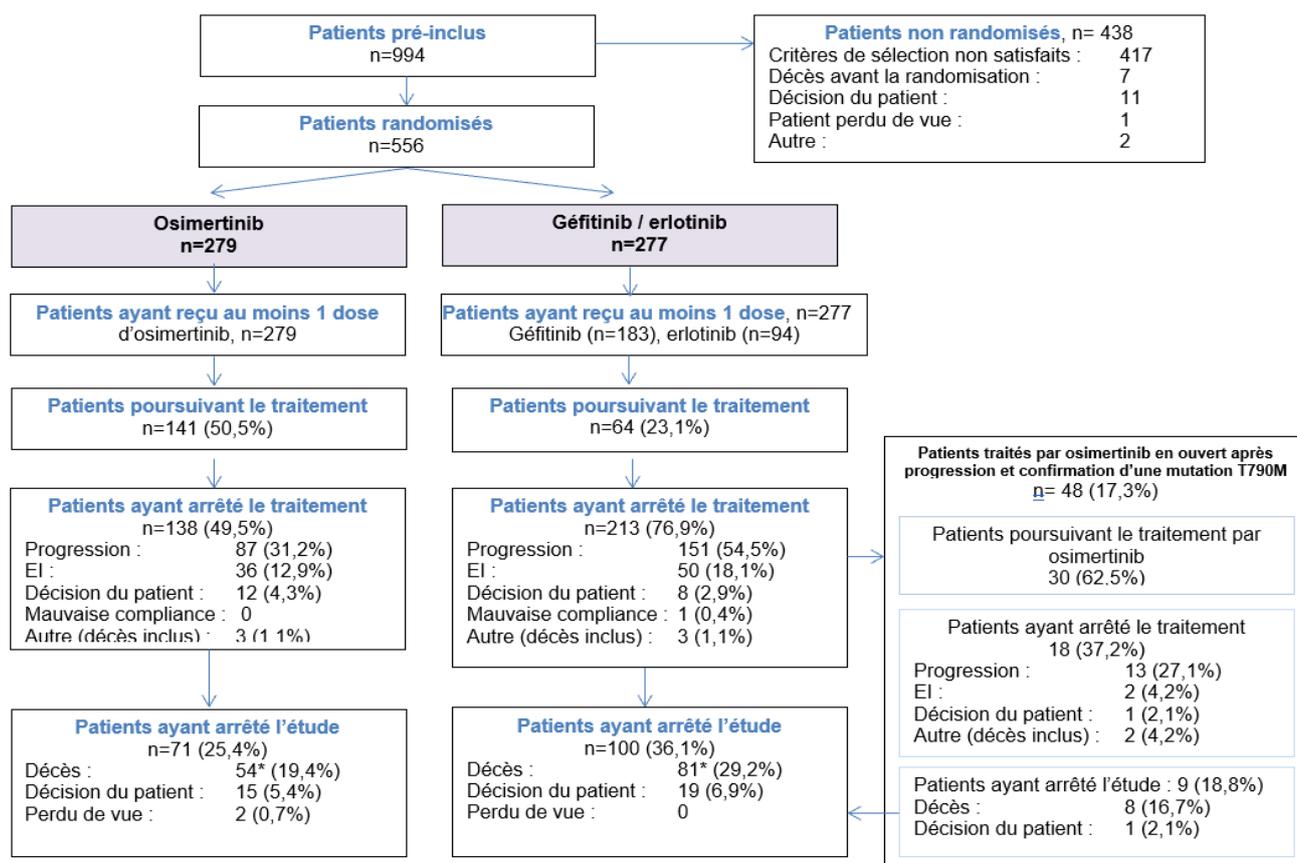
## **Résultats :**

### **Effectifs**

Au total, 994 patients ont été sélectionnés et 556 patients ont été randomisés dans l'étude (population FAS) :

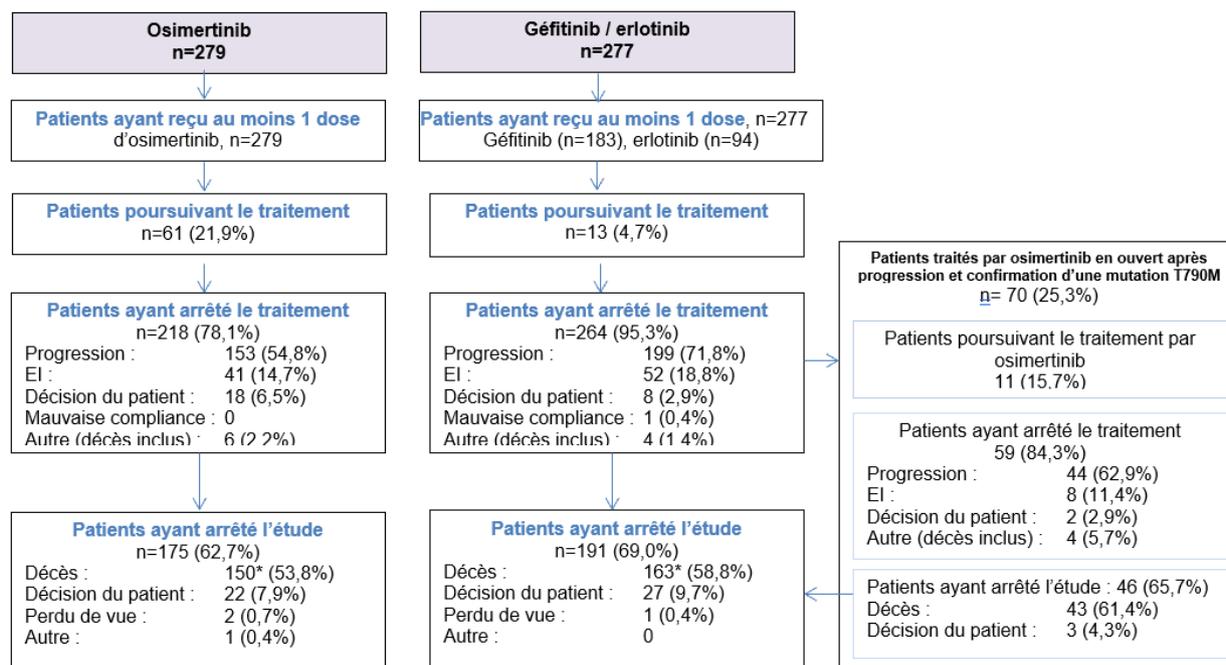
- Groupe osimertinib : 279 patients,
- Groupe comparateur (erlotinib/géfitinib) : 277 patients, parmi lesquels 94 patients traités par erlotinib et 183 patients traités par géfitinib

**Figure 2 : Répartition des patients à l'analyse principale en date du 12/06/2017- FLAURA-Population FAS – source rapport d'étude clinique**



Au moins une déviation importante du protocole a été observée chez 115/556 (20,7%) des patients chez respectivement 65 (23,3%) patients du groupe osimertinib et 50 (18,1%) patients du groupe comparateur. Il s'agissait principalement de données d'évaluation de l'efficacité selon les critères RECIST 1.1 manquantes pendant l'étude chez respectivement 41 (14,7%) patients du groupe osimertinib et 26 (9,4%) patients du groupe comparateur, d'un scanner réalisé en dehors des délais prévus à plus de deux occasions (respectivement 18 (6,5%) patients et 9 (3,2%) patients), et l'évaluation de la tumeur à l'inclusion dans un délai de plus de 28 jours avant la randomisation (respectivement 7 (2,5%) patients et 8 (2,9%) patients).

**Figure 3 : Répartition des patients à l'analyse finale en date du 25/06/2019- FLAURA-Population FAS – source rapport d'étude clinique**



Les déviations majeures du protocole n'ont pas été réévaluées à la date de l'analyse finale.

### ▀ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients à l'inclusion étaient majoritairement des femmes (64% dans le groupe osimertinib vs. 62% dans le groupe comparateur), avec un âge médian de 64 ans et étaient d'origine asiatique (environ 60%), sachant que la mutation EGFR est plus fréquente dans cette population. A l'inclusion, environ deux tiers des patients n'avaient jamais fumé et un tiers étaient d'anciens fumeurs. La majorité des patients étaient atteints d'un CBNPC de type adénocarcinome (99%) au stade métastatique (95%). Ils étaient en bon état général avec un score de performance ECOG de 0 à 1. Un traitement antérieur adjuvant ou néoadjuvant (radiothérapie ou chimiothérapie) a été administré à un stade plus précoce chez respectivement 24,3% vs. 26,4% des patients.

Environ 20% des patients dans les deux groupes avaient à l'inclusion des métastases au niveau du système nerveux central<sup>23</sup> (19% vs. 23%). Les deux tiers des patients avaient une délétion sur l'exon 19 (65%) et un tiers des patients avaient une mutation L858R sur l'exon 21 (35%).

**Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude Flaura**

	Osimertinib n=279	Erlotinib/ géfitinib n=277
Sexe, n (%)		
Femme	178 (63,8)	172 (62,1)
Age (années)		
Moyenne (ET)	62,7 (10,7)	63,3 (10,9)
Médiane (extrêmes)	64 (26-85)	64 (35-93)
Catégorie d'âge (années), n (%)		
<50	32 (11,5)	37 (13,4)
≥50 et <65	121 (43,4)	108 (39,0)
≥65 et <75	90 (32,3)	89 (32,1)
≥75	36 (12,9)	43 (15,5)
Ethnie n (%)		
Asiatique	174 (62,4)	173 (62,5)
Caucasienne	101 (36,2)	100 (36,1)
Autre	4 (1,4)	4 (1,4)

<sup>23</sup> Ces métastases ont été identifiées d'après le site de la lésion du SNC à l'inclusion, les antécédents médicaux, et/ou les antécédents chirurgicaux, et/ou les antécédents de radiothérapie sur des métastases au niveau du SNC. L'imagerie cérébrale n'était pas obligatoire à l'inclusion.

<b>Statut tabagique, n (%)</b>		
Jamais	182 (65,2)	175 (63,2)
Actuel	8 (2,9)	9 (3,2)
Ancien	89 (31,9)	93 (33,6)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>		
<b>Statut de performance ECOG/OMS, n (%)</b>		
0	112 (40,1)	116 (41,9)
1	167 (59,9)	160 (57,8)
Donnée non renseignée	0	1 (0,4)
<b>Stade de la maladie</b>		
Métastatique	264 (94,6)	262 (94,6)
Localement avancée	14 (5,0)	15 (5,4)
Donnée non renseignée	1 (0,4)	0
<b>Ancienneté du diagnostic/la rechute, mois</b>		
Moyenne (ET)	1,9 (5,57)	1,8 (3,24)
Médiane (extrêmes)	1,2 (0-82)	1,2 (0-37)
<b>Métastases, n (%)</b>		
<b>Métastases au niveau du SNC</b>		
Oui	53 (19,0)	63 (22,7)
Non	226 (81,0)	214 (77,3)
Métastases viscérales extra-thoraciques	94 (33,7)	103 (37,2)
Métastases hépatiques	41 (14,7)	37 (13,4)
Métastases osseuses/appareil locomoteur	97 (34,8)	102 (36,8)
<b>Taille de tumeur (mm)</b>		
Moyenne (ET)	55,3 (34,65)	56,7 (33,55)
Médiane (extrêmes)	47,5 (10-207)	50,0 (10-176)
<b>Traitement antérieur</b>		
Radiothérapie	47 (16,8)	57 (20,6)
Chimiothérapie (adjuvante ou néo-adjuvante)	21 (7,5)	16 (5,8)
<b>Statut mutationnel pour l'EGFR</b>		
<b>Statut mutationnel pour l'EGFR, stratification, n (%)</b>		
Délétion sur l'exon 19	175 (62,7)	174 (62,8)
Mutation L858R sur l'exon 21	104 (37,3)	103 (37,2)
<b>Statut mutationnel pour l'EGFR, par testing centralisé, n (%)</b>		
Délétion sur l'exon 19	158 (56,6)	155 (56,0)
Mutation L858R sur l'exon 21	97 (34,8)	90 (32,5)
Pas de mutation EGFR détectée	3 (1,1)	3 (1,1)
Test invalide	4 (1,4)	5 (1,8)
Echantillon absent/inadapté (pour le testing centralisé uniquement)	17 (6,1)	24 (8,7)

Les résultats sont présentés aux deux dates d'analyse prévues au protocole :

- Analyse principale en date du 12/06/2017 :

- Analyse finale pour la SSP (critère principal) ;
- Analyse intermédiaire de la SG (critère secondaire hiérarchisé) ;
- Analyse finale pour la SSP SNC (critère secondaire hiérarchisé).

- Analyse finale en date du 25/06/2019 :

- Analyse finale de la SG (critère secondaire hiérarchisé).

#### ▪ A la date de l'analyse principale (12/06/2017)

#### ▮ **Critère de jugement principal : survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur (population FAS)**

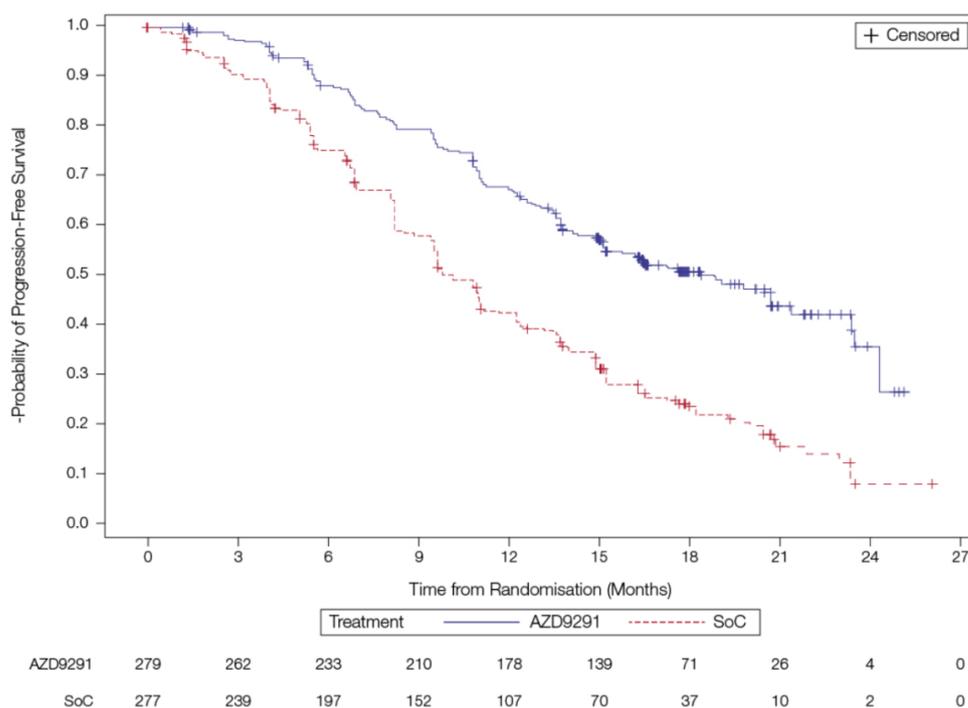
A cette date d'analyse (analyse finale pour le critère principal, SSP), 342 événements (progression ou décès) étaient survenus (sur 359 événements attendus) à savoir 136 (48,7%) dans le groupe osimertinib et 206 (74,4%) du groupe comparateur, soit une maturité de 61,5%.

Avec un suivi médian de 15 mois dans le groupe osimertinib et de 8,7 mois dans le groupe comparateur, la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur a été de 18,9 mois (IC95% [15,2 ; 21,4]) dans le groupe osimertinib versus 10,2 mois (IC95% [9,6 ; 11,1]) dans le groupe comparateur, soit une différence absolue de + 8,7 mois, en faveur de l'osimertinib, HR=0,46 ; IC95% [0,37 ; 0,57], p<0,0001.

**Tableau 2 : Survie sans progression (analyse principale, population FAS)**

	Osimertinib n=279	Erlotinib/ géfitinib n=277
<b>Evaluation par l'investigateur</b>		
Patients ayant eu un événement, n (%)	136 (48,7)	206 (74,4)
Progression	125 (44,8)	192 (69,3)
Décès	11 (3,9)	14 (5,1)
Hazard ratio (IC95%)	0,46 (0,37 ; 0,57)	
p	<0,0001	
Médiane de survie sans progression (IC95%), mois	<b>18,9</b> (15,2 ; 21,4)	<b>10,2</b> (9,6 ; 11,1)
Patients en vie et n'ayant pas progressé, % (IC95%)		
A 6 mois	88,4 (83,9 ; 91,7)	75,2 (69,5 ; 79,9)
A 12 mois	68,2 (62,3 ; 73,5)	42,3 (36,3 ; 48,2)
A 18 mois	50,9 (44,5 ; 57,0)	24,4 (19,2 ; 30,0)
<b>Evaluation par le comité de revue indépendant</b>		
Patients ayant eu un événement, n (%)	137 (49,1)	198 (71,5)
Progression	122 (43,7)	182 (65,7)
Décès	15 (5,4)	16 (5,8)
Hazard ratio (IC95%)	0,45 (0,36 ; 0,57)	
p	<0,0001	
Médiane de survie sans progression (IC95%), mois	<b>17,7</b> (15,1 ; 21,4)	<b>9,7</b> (8,5 ; 11,0)
Patients en vie et n'ayant pas progressé, % (IC95%)		
A 6 mois	87,0 (82,3 ; 90,5)	75,0 (69,4 ; 79,8)
A 12 mois	65,6 (59,5 ; 71,0)	41,6 (35,4 ; 47,5)
A 18 mois	49,4 (42,9 ; 55,5)	22,4 (17,1 ; 28,1)

**Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère de survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère principal, analyse principale ; population FAS)**



Les résultats de l'analyse de sensibilité (évaluation de la SSP par le comité de revue indépendant) ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale, HR = 0,45 ; IC<sub>95%</sub> [0,36 ; 0,57] ; p<0,0001.

Les résultats des analyses en sous-groupes de nature exploratoire sont présentés en annexe de ce document à titre descriptif. Ces résultats sont concordants avec les résultats de l'analyse principale.

## ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (population FAS)

### • **Survie globale (SG)**

Lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale (réalisée au moment de l'analyse principale de la SSP), la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans les deux groupes et le seuil formel de signification statistique prévu ( $p < 0,0015$ ) n'a pas été atteint  $HR=0,63$ ,  $IC_{95\%} [0,37 ; 1,08]$ , NS.

### • **Survie sans progression au niveau du système nerveux central (SSP SNC)<sup>24</sup> chez les patients ayant des métastases du SNC à l'inclusion, analyse en sous-groupe**

Une seule analyse était prévue pour la SSP SNC à la date de l'analyse principale de la SSP (12/06/2017). Le seuil de signification statistique pour le critère secondaire hiérarchisé de la survie globale ayant été atteint à l'analyse finale (cf. ci-dessous), l'analyse de ce critère secondaire pouvait être pris en considération.

A l'inclusion, en population cFAS<sup>25</sup> ( $n=128$ ), 61 patients du groupe osimertinib (21,9%) et 67 patients du groupe comparateur (24,2%) avaient des lésions mesurables ou non<sup>26</sup> du système nerveux central, selon l'évaluation d'un comité de revue indépendant.

Après un suivi médian de 12,4 mois dans le groupe osimertinib et de 7,0 mois dans le groupe comparateur, un événement (progression au SNC ou décès) était observé chez 18/61 (29,5%) patients du groupe osimertinib et 30/67 (44,8%) patients du groupe comparateur. La médiane de survie n'a pas été estimable dans le groupe osimertinib versus 13,9 mois ( $IC_{95\%} [8,3 ; NC]$ ) dans le groupe comparateur,  $HR = 0,48$   $IC_{95\%} [0,26 ; 0,86]$ ,  $p=0,014$ .

A noter que :

-Tous les patients n'ont pas eu systématiquement d'imagerie (scanner ou IRM) à l'inclusion – l'imagerie n'était requise par le protocole qu'en cas d'antécédents ou de suspicion de maladie du SNC à l'inclusion.

-La randomisation n'a pas été stratifiée selon la présence ou non de métastases du SNC à l'inclusion,

-Ce critère modifié par amendement du 16 décembre 2016, a été évalué dans un sous-groupe de patients disposant d'un scanner cérébral à l'inclusion ( $n=200$ ) et chez lesquels était observé au moins une lésion, mesurable ou non, du système nerveux central, confirmée par un comité de revue indépendant ( $n=128$ ).

-A l'inclusion, les patients n'étaient pas éligibles (critère d'exclusion) s'ils avaient des métastases cérébrales symptomatiques ou instables.

## ► **Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés**

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats des autres critères de jugement (secondaires ou exploratoires). Les résultats des critères secondaires non hiérarchisés sont rapportés uniquement à visée descriptive.

<sup>24</sup> Un amendement du 16 décembre 2016 du plan d'analyse statistique a conduit au changement de ce critère hiérarchique.

<sup>25</sup> Population cFAS : patients randomisés (population FAS) disposant d'un scanner cérébral à l'inclusion et chez lesquels était observée au moins une lésion, mesurable ou non, du système nerveux central, confirmée par un comité de revue indépendant.

<sup>26</sup> Les lésions considérées comme mesurables étaient les lésions identifiées à l'IRM et à la TDM mesurant  $\geq 10$  mm de diamètre (dimension la plus longue) ou  $\geq$  deux fois l'épaisseur de la tranche. Les lésions situées à l'extérieur du cerveau n'étaient pas considérées comme mesurables. Toutes les autres lésions, y compris.

**Tableau 3 : Autres critères de jugement secondaires de l'étude FLAURA en date du 12/06/2017**

	Osimertinib N=279	Erlotinib/géfitinib N=277
<b>Taux de réponse objective</b>		
Nombre de patients	223	210
% [IC95%]	79,9 [74,7 ; 84,5]	75,8 [70,3 ; 80,7]
Réponse, n (%)		
Complète	7 (2,5)	4 (1,4)
Partielle	216 (77,4)	206 (74,4)
<b>Durée de la réponse</b>		
Médiane, mois [IC95%]	17,2 [13,8 ; 22,0]	8,5 [7,3 ; 9,8]
<b>Taux de contrôle de la maladie</b>		
Nombre de patients	271	256
% [IC95%]	97,1 [94,4 ; 98,8]	92,4 [88,6 ; 95,2]
<b>Régression tumorale</b>		
Nombre (%) de patients évaluable	274 (98,2)	274 (98,9)
Réduction relative de la taille de la tumeur par rapport à l'inclusion (%)		
Moyenne (ET)	-52,36 (25,065)	-45,66 (28,270)
Moyenne des moindres carrés	-52,41	-45,61
Pourcentage de patients présentant une réduction de la tumeur		
>0%	97	93
>30%	82	77
>50%	59	45
>70%	24	18

▪ **A la date de l'analyse finale (25/06/2019)**

▸ **Critère de jugement secondaire hiérarchisé (population FAS)**

• **Survie globale (SG)**

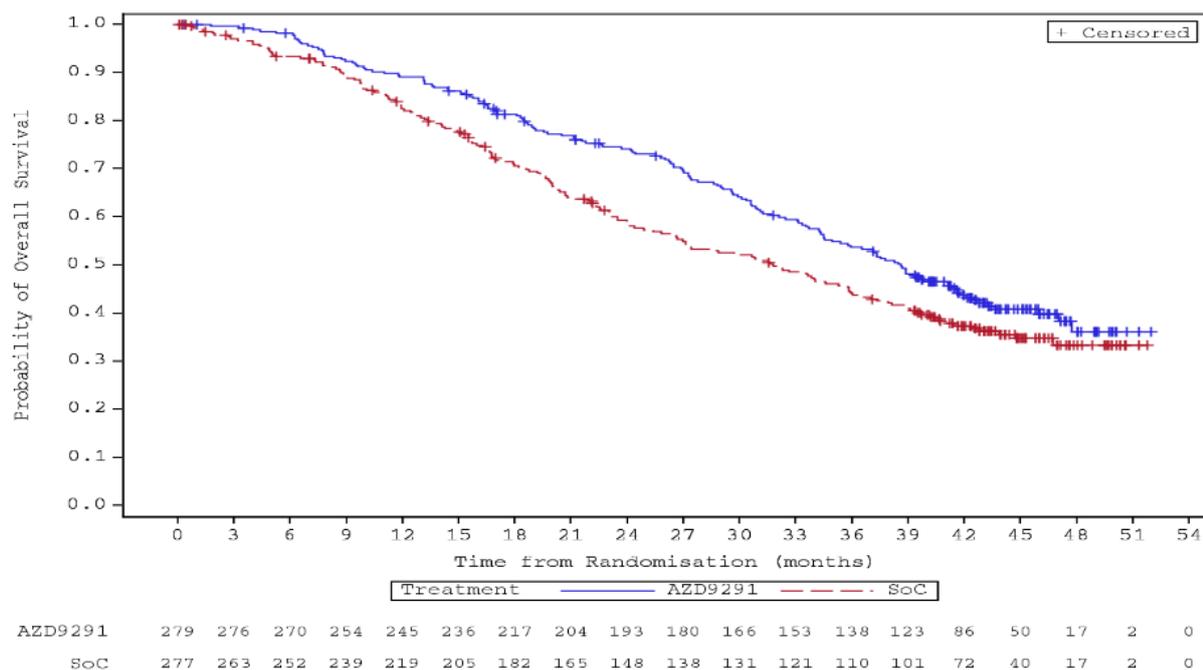
A la date de l'analyse finale de la survie globale, 321 évènements étaient observés (il en était attendu 318).

A cette date, le suivi médian était de 35,8 mois dans le groupe osimertinib et de 27,0 mois dans le groupe comparateur. La médiane de survie globale a été de 38,6 mois (IC<sub>95%</sub> [34,5 ; 41,8]) dans le groupe osimertinib versus 31,8 mois (IC<sub>95%</sub> [26,6 ; 36,0]) dans le groupe comparateur, soit une différence absolue de + 6,8 mois, en faveur de l'osimertinib, HR=0,799 ; IC<sub>95,05%</sub> [0,6406 ; 0,9968], p=0,0462, inférieur au p de 0,0495 calculé a priori pour l'analyse finale. Il convient de souligner que la limite supérieure de l'intervalle de confiance du Hazard ratio frôle la valeur 1 (0,997).

**Tableau 4 : Survie globale (analyse finale, population FAS)**

	Osimertinib n=279	Erlotinib/ géfitinib n=277
Patients décédés, n (%)	155 (55,6)	166 (59,9)
Patients en vie, n (%)	104 (37,3)	86 (31,0)
Patients ayant arrêté l'étude avant le décès, n (%)	20 (7,2)	25 (9,0)
Décision du patient	17 (6,1)	24 (8,7)
Patient perdu de vue	2 (0,7)	1 (0,4)
Autre	1 (0,4)	0
Hazard ratio (IC <sub>95%</sub> )	0,799 (0,6409;0,9963)	
Intervalle de confiance ajusté (IC <sub>95,05%</sub> )	0,6406;0,9968	
p	0,0462	

**Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère de survie globale évaluée par l'investigateur (critère secondaire, analyse finale ; population FAS)**



Les résultats des analyses en sous-groupes de nature exploratoire sont présentés en annexe de ce document à titre descriptif. Ces résultats observés sont cohérents pour les analyses en fonction des sous-groupes planifiés à l'exception de deux sous-groupes (la population asiatique : HR=1,00 ; IC<sub>95%</sub> [0,75;1,32] et la mutation EGFR à la randomisation L858R : HR=1,00; IC<sub>95%</sub> [0,71;1,40]).

#### Autres critères de jugement à visée exploratoire

A la date de l'analyse finale, d'autres critères de jugement exploratoires (sans contrôle de l'inflation du risque alpha) sont rapportés comme le TFST. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces critères.

#### Le délai jusqu'à l'instauration du premier traitement ultérieur ou le décès (TFST)

A la date de l'analyse finale (25 juin 2019), 133 (48%) patients du groupe osimertinib versus 180 (65%) patients du groupe comparateur avaient débuté un nouveau premier traitement ultérieur de la maladie. La médiane de TFST a été de 25,5 mois dans le groupe osimertinib versus 13,7 mois dans le groupe comparateur.

Dans le groupe osimertinib, parmi les 133 patients ayant débuté un premier traitement ultérieur la majorité des patients (68%) ont reçu un traitement de chimiothérapie, et dans le groupe comparateur la majorité des patients (47%) ont reçu de l'osimertinib.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude Flaura à l'aide de deux questionnaires : le questionnaire QLQ-C30 et son module spécifique le QLQ-LC13.

La qualité de vie a été un critère secondaire exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle. Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- le pourcentage de patients évalués a été de 50% dans le groupe osimertinib et de 40% dans le groupe comparateur à 1 an de suivi.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Etude FLAURA

##### ► Données issues de l'analyse principale réalisée le 12/06/2017

Données de tolérance recueillies jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement et avant la possibilité du cross-over vers osimertinib en ouvert pour les patients du groupe comparateur (erlotinib/géfitinib) :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) tous grades confondus a été de 97,8% dans les deux groupes de traitement (osimertinib et comparateur).

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été moindre dans le groupe osimertinib (13,3%) que dans le groupe comparateur (17,7%). Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient principalement (osimertinib vs. comparateur) : pneumopathie interstitielle diffuse (2,2 % vs. 1,1%), pneumopathie (1,8% vs. 0,4%), allongement de l'intervalle QTc (1,4% vs. 0,4%), pneumonie (0,4% vs. 1,1%), augmentation des ASAT (0% vs. 4,3%) et des ALAT (0% vs. 2,9%), diarrhée (0% vs. 1,8%), fonction hépatique anormale (0% vs. 1,4%), lésion hépatique due à un médicament (0% vs 11%).

La fréquence des EI grades  $\geq 3$  a été de 34,1% dans le groupe osimertinib et de 44,8% dans le groupe comparateur. Les principaux EI (avec  $> 2\%$ ) avec une différence d'incidence entre les deux groupes ont été (osimertinib vs. comparateur) : perte d'appétit (2,5% vs. 1,8%), diarrhée (2,2% versus 2,5%), allongement de l'intervalle QTc (2,2% vs. 0,7%), dermatite acnéiforme (0% vs.4,7%), augmentation des ASAT (0,7% vs.4,3%).

La fréquence des EI graves a été de 21,5% dans le groupe osimertinib et de 25,3% dans le groupe comparateur.

Les événements indésirables les plus fréquents ( $>20\%$  des patients dans un des deux groupes) ont été (osimertinib vs. comparateur) : diarrhée (57,7% vs. 57,4%), sécheresse cutanée (31,5% vs. 32,5%), périonyxis (29% vs. 28,9%), stomatite (28,7% vs. 20,2%), dermatite acnéiforme (25,4% vs. 48,4%) et perte d'appétit (20,1% vs. 18,8%), augmentation respectivement des ASAT et ALAT (9,3% et 6,5% vs. 24,5% et 27,1%).

Il y a eu 14 décès considérés comme consécutifs à un événement indésirable dont 6 (2,2%) dans le groupe osimertinib et 8 (2,9%) dans le groupe comparateur.

Par ailleurs, parmi les 48 patients ayant reçu l'osimertinib en ouvert après cross over (après progression), 2 patients ont arrêté le traitement, 6 patients ont eu un EI grade  $\geq 3$ , et 8 patients ont eu des EI graves.

##### ► Données actualisées à l'issue de l'analyse finale réalisée le 25/06/2019

A la date de l'analyse finale, 155 (55,6%) patients du groupe osimertinib et 166 (59,9%) patients du groupe comparateur étaient décédés.

**Tableau 5 : Principaux types d'événements indésirables observés pendant le traitement de l'étude FLAURA (analyse finale ; population d'analyse de la tolérance)**

Nombre (%) de patients ayant présenté au moins un :	Osimertinib N=279	Erlotinib/géfitinib N=277
<b>EI</b>	<b>273 (97,8)</b>	<b>271 (97,8)</b>
dont lié au traitement	253 (90,7)	255 (92,1)
Sévérité des EI		
EI ayant entraîné le décès	<b>9 (3,2)</b>	<b>10<sup>a</sup> (3,6)</b>
dont lié au traitement	0	2 (0,7)
Total EI de grade 3, 4 ou 5	<b>116 (41,6)</b>	<b>129 (46,6)</b>
dont lié au traitement	51 (18,3)	79 (28,5)
<b>EI grave<sup>b</sup></b>	<b>74 (26,5)</b>	<b>76 (27,4)</b>
dont lié au traitement	23 (8,2)	26 (9,4)
<b>EI ayant entraîné l'arrêt du traitement</b>	<b>41 (14,7)</b>	<b>50 (18,1)</b>
dont lié au traitement	27 (9,7)	38 (13,7)

<sup>a</sup> : ne sont pas comptabilisés les décès observés après instauration d'un traitement par osimertinib,

<sup>b</sup> : inclus les EI ayant entraîné le décès.

Au moins un EI a été observé plus de 28 jours après l'arrêt du traitement de l'étude chez 8 (2,9%) patients de chacun des groupes de traitement.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR version 13)

**Tableau : Liste des risques importants et informations manquantes -PGR version 13**

<b>Risques importants identifiés</b>	- Pneumopathie interstitielle diffuse
<b>Risques importants potentiels</b>	- Insuffisance cardiaque
<b>Informations manquantes</b>	- Utilisation chez les patients avec insuffisance rénale sévère

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé les données issues du dernier PSUR/PBRER, couvrant la période du 13 novembre 2017 au 12 novembre 2018.

Aucune action significative liée à la sécurité du produit n'a été prise ou proposée au cours de la période couverte par ce PBRER.

Durant la période de référence, une mise à jour du RCP a concerné les rubriques suivantes :

- Section 4.2 (posologie) : une information a été ajoutée à la section Insuffisance hépatique (pas d'ajustement de dose nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée).
- Section 4.5 (interactions) : les interactions pharmacocinétiques ont été mises à jour par rapport notamment aux substrats de la P-glycoprotéine.
- Section 5.2 (Propriétés pharmacocinétiques) : mise à jour des données disponibles concernant les patients présentant une insuffisance hépatique (pas d'augmentation de l'exposition chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée).

### 8.3.4 Données issues du RCP

Le résumé du profil de tolérance présenté ci-après et la présentation des effets indésirables sélectionnés sont issus du RCP. A noter l'ajout de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) liés à un traitement par TAGRISSO dans la rubrique « mises en garde et précautions d'emploi » du RCP.

Il est difficile d'exploiter ces données dans la mesure où le profil de tolérance décrit ci-dessous est celui de patients en première ou deuxième ligne de traitement d'un CBNPC positif pour une mutation EGFR.

« Résumé du profil de tolérance :

Études chez les patients présentant un CBNPC positif pour une mutation EGFR.

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à TAGRISSO de 1142 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules positif pour une mutation EGFR. Ces patients ont reçu TAGRISSO

à la dose quotidienne de 80 mg dans deux études randomisées de Phase 3 (FLAURA, première ligne et AURA3, deuxième ligne uniquement), deux études mono-bras (AURAex et AURA2, deuxième ligne ou plus), et une étude de Phase 1 (AURA1, première ligne ou plus) (voir rubrique 5.1 du RCP).

La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (49 %) et les rashes (47 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 et grade 4 survenus dans les deux études était respectivement de 9,7 % et 0,9 %. Chez les patients traités par TAGRISSO à raison de 80 mg une fois par jour, la posologie a été réduite à cause d'effets indésirables chez 2,1 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,3 % des patients.

Les patients avec des antécédents médicaux de PID, PID médicamenteuse, pneumopathie radique ayant requis un traitement par des stéroïdes, ou les patients avec une PID cliniquement active ont été exclus des études cliniques. Les patients avec des anomalies cliniquement significatives du rythme et de la conduction cardiaque, tels que mesurés par un électrocardiogramme (ECG) au repos (p. ex. intervalle QTc supérieur à 470 ms) ont été exclus de ces études. La FEVG des patients a été évaluée à l'inclusion puis toutes les 12 semaines »

[...]

#### Description d'effets indésirables sélectionnés :

##### *Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)*

Dans les études FLAURA et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 10,4 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,8 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,8 % chez les patients non asiatiques. Le délai médian de survenue de la pneumopathie interstitielle diffuse ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse était de 85 jours.

##### *Allongement de l'intervalle QTc*

Sur les 1142 patients des études FLAURA et AURA traités par TAGRISSO 80 mg, 0,9 % des patients (n = 10) ont présenté un QTc supérieur à 500 ms, et 3,6 % des patients (n = 41) ont présenté une augmentation de plus de 60 ms par rapport au QTc de référence. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique portant sur TAGRISSO a prédit une augmentation concentration-dépendante de l'allongement de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme en relation avec l'intervalle QTc n'a été rapporté dans les études FLAURA et AURA (voir rubriques 4.4 et 5.1).

##### *Effets gastro-intestinaux*

Dans les études FLAURA et AURA, une diarrhée a été rapportée chez 49 % des patients parmi lesquels 39 % étaient des événements de grade 1, 8,0 % de grade 2 et 1,2 % de grade 3 ; aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de dose a été requise chez 0,2 % des patients et une interruption du traitement chez 1,4 %. Un événement (0,1 %) a conduit à un arrêt. Dans FLAURA et AURA3, le délai médian de survenue était de 19 jours et 22 jours, respectivement, et la durée médiane des événements de grade 2 était de 19 jours et 6 jours, respectivement.

##### *Événements hématologiques*

Chez les patients traités par TAGRISSO, les nombres médians de leucocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont diminué en début de traitement, ils se sont stabilisés avec le temps puis sont restés au-dessus de la limite inférieure de la normale. Des événements indésirables de type leucopénie, lymphopénie, neutropénie et thrombopénie ont été rapportés ; la plupart de ces événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné d'interruption de traitement.

##### *Personnes âgées*

Dans FLAURA et AURA3 (N = 1142), 43 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 13 % étaient âgés de 75 ans et plus. Comparé aux sujets plus jeunes (< 65 ans), les personnes âgées de ≥ 65 ans ont rapporté davantage d'effets indésirables ayant conduit à des modifications de dose du

médicament à l'étude (interruption du traitement ou diminution de dose) (13,4 % *versus* 7,6 %). Les types d'événements indésirables rapportés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (13,4 % *versus* 9,3 %). Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Un profil de sécurité et des données d'efficacité comparables ont été observés dans les études de Phase 2 AURA.

#### Poids faible

Les patients avec un faible poids (< 50 kg) recevant TAGRISSO 80 mg ont rapporté une fréquence plus élevée d'effets indésirables de grade  $\geq 3$  (52 % *versus* 35 %) et d'allongement du QTc (14 % *versus* 4 %) que les patients avec un poids plus important ( $\geq 50$  kg). »

## 08.4 Résumé & discussion

### ► Efficacité

La demande d'extension d'indication de TAGRISSO (osimertinib) comme traitement de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) repose sur l'étude FLAURA de phase III, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 556 patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutations activatrices de l'EGFR non précédemment traités.

Les patients inclus devaient avoir des anomalies moléculaires spécifiques activatrices de l'EGFR : tumeur porteuse d'au moins une des deux mutations connues pour être sensibles aux ITK anti-EGFR (délétion sur l'exon 19 ou mutation L858R sur l'exon 21).

Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir soit de l'osimertinib à la dose de 80 mg/jour soit du erlotinib (n=94/277) à la dose de 150 mg/jour ou du géfitinib (n=183/277) à la dose de 250 mg/jour.

La supériorité de l'osimertinib a été démontrée par rapport à l'erlotinib et le géfitinib sur la médiane de survie sans progression déterminée par l'investigateur (critère de jugement principal). Après un suivi médian de 15,0 mois dans le groupe osimertinib et de 9,7 mois dans le groupe comparateur, la médiane de survie sans progression a été de 18,9 mois dans le groupe osimertinib *versus* 10,2 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 8,7 mois en faveur de l'osimertinib.

On ne pouvait pas conclure à cette date d'analyse sur la survie globale.

Une seconde analyse prévue au protocole a été effectuée à la date du 25/06/2019 (analyse finale de la survie globale). Après un suivi médian de l'étude de 35,8 mois dans le groupe osimertinib et de 27,0 mois dans le groupe comparateur, une amélioration de la survie globale (critère secondaire hiérarchisé) a également été démontrée en faveur de l'osimertinib. La médiane de survie globale a été de 38,6 mois dans le groupe osimertinib *versus* 31,8 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de 6,8 mois en faveur de l'osimertinib.

### ► Tolérance

Concernant la tolérance, la fréquence des EI graves a été d'environ 27% dans les deux groupes (respectivement 26,5% dans le groupe osimertinib et 27,4% dans le groupe comparateur) et les EI de grades  $\geq 3$  ont été de 41,6% dans le groupe osimertinib et de 46,6% dans le groupe comparateur. Les arrêts de traitement liés aux EI ont été moindres dans le groupe osimertinib (14,7%) par rapport au groupe comparateur (18,1%).

### ► Discussion

Sur la base des résultats issus de l'étude FLAURA, l'osimertinib en tant que traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutation activatrices de l'EGFR a démontré un gain en survie sans progression (+8,7 mois) et en survie globale (+6,8 mois) par rapport à l'erlotinib et au géfitinib avec un profil de tolérance acceptable par rapport à ces comparateurs. Ces deux ITK sont des comparateurs cliniquement pertinents et ont été utilisés aux posologies validées par l'AMM. On ne dispose pas de données *versus* les autres ITK : afatinib et dacomitinib. Le bénéfice sur la qualité de vie n'a pas été démontré à ce jour (données purement exploratoires).

Il est souligné que :

- Les patients inclus dans cette étude étaient d'un CBNPC de type adénocarcinome (95%). La majorité des patients étaient métastatiques (environ 95%), avec environ 20% des patients qui avaient des métastases au SNC à l'inclusion.
- La population incluse est plus restreinte (mutations EGFR par délétion de l'exon 19 ou par substitution au niveau de l'exon 21 (L858R)) que l'indication concernée (aucune restriction de mutation).
- Les données concernant l'effet de l'osimertinib sur les métastases cérébrales sont à interprétées avec prudence car :
  - Tous les patients n'ont pas eu d'imagerie (scanner ou IRM) à l'inclusion – l'imagerie n'était requise par le protocole qu'en cas d'antécédents ou de suspicion de maladie du SNC à l'inclusion.
  - La randomisation n'a pas été stratifiée selon la présence ou non de métastases du SNC à l'inclusion,
  - Ce critère modifié par amendement du 16 décembre 2016, a été évalué dans un sous-groupe de patients disposant d'un scanner cérébral à l'inclusion (n=200) et chez lesquels était observé au moins une lésion, mesurable ou non, du système nerveux central, confirmée par un comité de revue indépendant (n=128).
  - A l'inclusion, les patients n'étaient pas éligibles (critère de non-inclusion) s'ils avaient des métastases cérébrales symptomatiques ou instables.
- Les résultats observés dans les analyses en sous-groupes sur la survie globale sont cohérents, à l'exception de deux sous-groupes (la population asiatique et la mutation EGFR à la randomisation L858R). Ces résultats restent de nature exploratoire.

Compte tenu de ces éléments, il est attendu dans la nouvelle indication faisant l'objet de l'évaluation (en 1<sup>ère</sup> ligne du CBNPC), un impact de TAGRISSO (osimertinib) sur la morbi-mortalité par rapport à deux autres ITK géfitinib et erlotinib de première génération.

En conséquence, TAGRISSO (osimertinib) apporte une réponse partielle au besoin de santé médical partiellement couvert identifié.

## 08.5 Programme d'études

### 8.5.1 Engagement dans le cadre de l'extension d'indication

Selon l'EPAR, les résultats finaux relatifs à la survie globale de l'étude FLAURA devront être fournis au quatrième trimestre 2019 (Q4 2019). Ces résultats sont en cours d'analyse (information en cours de validation).

### 8.5.2 Etudes en cours dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude ADAURA (NCT02511106) - phase III, randomisée, double aveugle, contrôlée <i>versus</i> placebo, multicentrique, internationale	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib comme traitement adjuvant chez des patients atteints d'un CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR (stade IB à IIIA) réséqué, prétraité ou non par une chimiothérapie adjuvante.	Q4 2021
Etude LAURA (NCT03521154) - phase III, randomisée, double aveugle, contrôlée <i>versus</i> placebo, multicentrique, internationale	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l' <i>osimertinib</i> chez des patients atteints d'un CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR localement avancé (stade III) et non résécable, qui n'ont pas progressé après un traitement par chimioradiothérapie concomitante ou séquentielle.	Q4 2021

Etude FLAURA 2 – phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, internationale	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l' <i>osimertinib</i> avec ou sans une chimiothérapie associant un sel de platine au pemetrexed, en première ligne de traitement chez des patients atteints d'un CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR localement avancé ou métastatique	Q1 2023
---	--	---------

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La chirurgie est le traitement de choix des stades précoces du cancer bronchique non à petites cellules (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.

Chez les patients ayant une tumeur sans mutation de l'EGFR, la chimiothérapie à base d'un sel de platine reste la référence.

En cas de CBNPC EGFR muté, une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR (gefitinib IRESSA, erlotinib TARCEVA, afatinib GIOTRIF, dacomitinib VIZIMPRO ou osimertinib TAGRISSO) est préconisée<sup>27,28</sup> en première ligne de traitement. L'osimertinib est l'option à privilégier d'après les dernières recommandations du NCCN<sup>29</sup>.

### **Place de TAGRISSO (osimertinib) dans la stratégie thérapeutique :**

Dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), lorsque l'utilisation d'un ITK anti-EGFR est envisagée, l'osimertinib constitue l'option de choix de première ligne en raison de la démonstration d'un gain en termes de survie globale par rapport à l'erlotinib et au gefitinib avec un profil de tolérance jugé acceptable.

La Commission rappelle que les patients ayant d'autres mutations EGFR que celles de la délétion sur l'exon 19 ou la mutation L858R sur l'exon 21 (notamment la mutation T790M pour laquelle l'osimertinib dispose d'une AMM et d'un avis de la Commission spécifique<sup>7</sup>) n'ont pas été évalués dans l'étude FLAURA.

Les mutations des exons 19 ou 21 représentent les mutations majoritaires de l'EGFR (85%)<sup>30, 31</sup>

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie qui engage le pronostic vital.

<sup>27</sup> Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018 ;29(Supplement\_4): iv192-iv237

<sup>28</sup> Updated version published 18 september 2019 by the ESMO Guidelines Committee.

<sup>29</sup> NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. Novembre 2019.

<sup>30</sup> Leduc C, Merlio JP, Besse B et col. Clinical and molecular characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) harboring EGFR mutation: results of the nationwide French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT) program. *Ann Oncol* 2017 ;28(11):2715-2724.

<sup>31</sup> Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées, INCa, Boulogne-Billancourt, février 2010.

- ▶ La spécialité TAGRISSO (osimertinib) entre dans le cadre d'un traitement spécifique du CBNPC à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ TAGRISSO est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité du CBNPC avec mutation EGFR localement avancé ou métastatique et de la faible prévalence de la mutation EGFR (environ 10%),
- du besoin médical qui est considéré comme partiellement couvert,
- de l'impact démontré sur la morbi-mortalité par rapport aux alternatives actuelles,
- de l'absence de donnée démonstrative de qualité de vie,
- de l'absence de donnée fournie permettant d'évaluer l'impact sur l'organisation des soins (hospitalisations évitées, transfert de prises en charge en consultation) qui n'est pas documentée,

TAGRISSO (osimertinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAGRISSO (osimertinib) est important dans cette extension d'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à 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 et aux posologies de l'AMM.**

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

## **010.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité de l'osimertinib par rapport aux ITK anti-EGFR erlotinib ou géfitinib en termes de :
  - survie sans progression évaluée par l'investigateur (médiane de survie de 18,9 mois dans le groupe osimertinib vs 10,2 mois dans le groupe comparateur ; HR=0,46 ; IC95% [0,37 ; 0,57] ; p < 0,0001) et,
  - de survie globale (médiane de survie de 38,6 mois dans le groupe osimertinib vs 31,8 mois dans le groupe comparateur ; HR=0,799 ; IC<sub>95,05%</sub> [0,64 ;0,99], p=0,0462),
- la tolérance acceptable de l'osimertinib par rapport aux ITK anti-EGFR erlotinib ou géfitinib,
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,

**la Commission considère que TAGRISSO (osimertinib) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux ITK anti-EGFR TARCEVA (erlotinib) et IRESSA (géfitinib), dans la prise en charge du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR en première ligne.**

## **010.3 Population cible**

La population cible de TAGRISSO (osimertinib) est représentée par les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont la tumeur présente des mutations activatrices de l'EGFR et non prétraités (première ligne).

Les derniers rapports de l'Institut National du Cancer (INCa), font état d'un nombre de patients incidents atteints d'un cancer du poumon égal à 46 363 nouveaux cas annuels en France, en 2012<sup>32,33</sup>.

Parmi eux, environ 85% sont des cancers non à petites cellules (cohorte française de cancers pulmonaires KBP suivie en 2000)<sup>34,35</sup> soit 39 408 nouveaux cas par an.

Lors du diagnostic initial de la maladie, on estime à :

- 65% (25 600 patients) la part des stades IIIB et IV non opérables,
- 35% (13 800 patients) la part du stade localisé, éligible à une prise en charge initiale chirurgicale ou radiothérapeutique, mais dont 2 sur 5 vont récidiver (5 520 patients) et seront éligibles à un traitement systémique.

Ainsi, 31 120 patients sont donc potentiellement éligibles à un traitement de 1ère ligne pour un cancer du poumon de stade IIIB et IV. La présence d'une mutation activatrice de l'EGFR est retrouvée en France dans environ 10% des cas de CBNPC<sup>36</sup>.

**Ainsi, on peut estimer la population cible de TAGRISSO (osimertinib) en première ligne à environ 3 100 patients par an.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

<sup>32</sup> Institut de veille sanitaire, Francim, Inserm CépiDc, Hôpitaux de Lyon, Institut national du cancer. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer entre 1980 et 2012. <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/696-estimation-nationale-de-lincidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-entre-1980-et-2012-partie-1-tumeurs-solides>

<sup>33</sup> Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et col. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019

<sup>34</sup> F. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Benichou-Flurin M, et al. Épidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. Étude KBP-2000-CPHG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG). Rev Mal Respir 2002; 19:727-34.

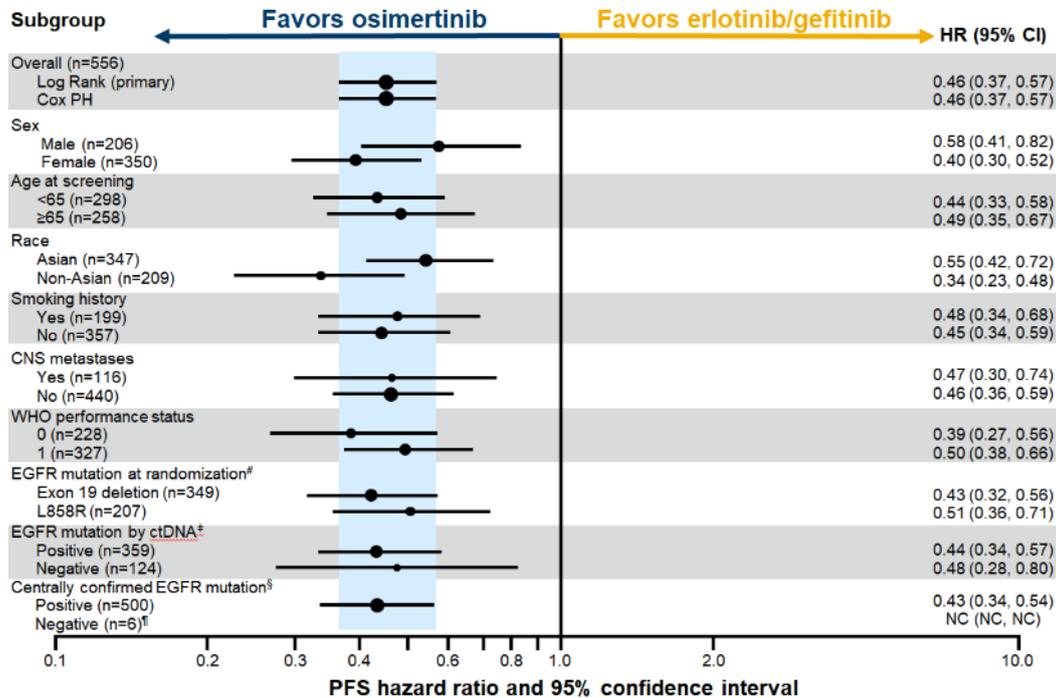
<sup>35</sup> INCa. Recommandations professionnelles. Cancer du poumon : Prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules. Septembre 2010.

<sup>36</sup> Institut National du Cancer (INCa). Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon: mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées. Rapport février 2010. <http://www.ecancer.fr/publications/71-soins/554-mutations-de-legfr-dans-le-cancer-du-poumon-mise-en-evidence-dune-cible-moleculaire-permettant-un-acces-specifique-aux-therapies-ciblees>

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 11 mars 2020 Date d'adoption : 20 mars 2020
<b>Parties prenantes / expertise externe</b>	Oui (Association de patients De l'Air)
<b>Présentations concernées</b>	<u>TAGRISSO 40 mg, comprimés pelliculés</u> 30 plaquettes aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 300 476 4 4) <u>TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés</u> 30 plaquettes aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 300 476 5 1)
<b>Demandeur</b>	ASTRAZENECA
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	02/02/2016 (procédure centralisée) : AMM conditionnelle dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. 24/04/2017 : transformation de l'AMM conditionnelle en AMM pleine et entière en procédure centralisée. 07/06/2018 : Extension d'indication dans le traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR.
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
<b>Classification ATC</b>	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine tyrosine kinase L01XE35 Osimertinib

Résultats des analyses exploratoires sur la survie sans progression (population FAS)

Figure 5 : Analyses en sous-groupes de la survie sans progression (date de gel de la base : 12 juin 2017 ; population FAS) \_source rapport d'étude clinique



Résultats des analyses exploratoires sur la survie globale en sous-groupe (population FAS)

Figure 6 : Analyses en sous-groupes de la survie globale (date de gel de la base : 25 juin 2019 ; population FAS) - Source : Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC N 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1913662

