



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mars 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. TAGRISSO 40 - 80 mg — Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné ne peut pas participer aux débats, ni au vote.

██████████, **pour la HAS.**- TAGRISSO est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK). Ce produit a déjà été évalué par la Commission de la Transparence à deux reprises : en septembre 2016, dans l'indication du traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. La Commission de la Transparence a octroyé à TAGRISSO un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

En septembre 2017, après une réévaluation ayant porté uniquement sur le traitement de deuxième ligne, chez les patients ayant acquis la mutation EGFR T790M au cours de leur traitement de première ligne par ITK, la CT a octroyé un SMR important et une ASMR IV par rapport à une chimiothérapie à base de sel de platine.

Aujourd'hui, TAGRISSO est examiné dans le cadre d'une demande d'extension d'indication pour l'indication suivante :

« Le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique, EGFR, donc quelle que soit la mutation EGFR. »

La firme revendique un ISP, un SMR important et une ASMR de niveau II.

Pour cette nouvelle indication de première ligne, le dossier s'appuie principalement sur l'étude FLAURA, étude de phase III, randomisée, en double aveugle qui a comparé la monothérapie TAGRISSO à deux autres ITK, erlotinib ou géfitinib, selon le choix de l'investigateur. Un total de 556 patients a été randomisé.

Le critère principal pour cette étude était la survie sans progression évaluée par l'investigateur et il y avait deux critères secondaires de jugement hiérarchisés, la survie globale et la survie sans progression au niveau du système nerveux central. Sur le critère principal, la survie sans progression évaluée par l'investigateur, l'étude rapporte une médiane de survie de 18,9 mois dans le groupe osimertinib versus 10,2 mois dans le groupe comparateur, soit un gain de 8,7 mois. Le hazard ratio était de 0,46, avec un petit P significatif.

Sur la survie globale, critère secondaire hiérarchisé, la médiane de survie globale a été de 38,6 mois dans le groupe osimertinib versus 31,8 mois, soit un gain de 6,8 mois, en faveur de l'osimertinib, avec un hazard ratio de 0,8 et un petit « p » significatif.

Sur le deuxième critère secondaire hiérarchisé, la survie sans progression au niveau du système nerveux central, critère amendé au cours de l'étude et réalisé dans un sous-groupe de patients disposant d'un scanner cérébral à l'inclusion et chez lesquels était observée au moins une lésion mesurable ou non du SNC, soit un sous-groupe de 128 patients sur les 556 patients randomisés, la médiane de survie n'a pas été estimable dans le groupe osimertinib versus 13,9 mois dans le groupe comparateur. Le hazard ratio était de 0,48.

Ce critère comporte quelques limites méthodologiques qui sont exposées dans le rapport de François Gueyffier, que vous avez dû recevoir et que j'exposerai éventuellement par la suite.

En termes de tolérance, TAGRISSO partage les événements indésirables des ITK avec des atteintes essentiellement cutanées, digestives, pulmonaires, et expose également à des événements indésirables d'origine cardiaque type allongement de l'intervalle QT.

Dans l'étude FLAURA, 27 % environ des patients des deux groupes ont eu un EI grave, 26,5% dans le groupe osimertinib et 27,4% dans le groupe comparateur.

Les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 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 dans le groupe osimertinib de 14,9% par rapport au groupe comparateur, 18,1%.

Trois rapporteurs internes ont été sollicités et une contribution patients a été apportée sur ce dossier.

M. le P^r DUFOUR.- Je vais passer à la conclusion, compte tenu du temps imparti. L'étude a une bonne méthodologie. Le design est clair et les critères de jugement sont pertinents. L'étude a été menée en double aveugle avec effectif important.

Les comparateurs retenus sont corrects, sans remarque particulière. Cela fait partie des référentiels reconnus au niveau national et international.

La tolérance est améliorée par rapport aux autres TKI. Le gain en PFS de 8,7 mois et de survie globale de 6,8 mois sont cliniquement pertinents. Le gain en survie globale n'est pas retrouvé dans la population asiatique et pas retrouvé en cas de mutation dans l'exon 21.

Un gain a été retrouvé, mais avec les réserves qui ont été précisées auparavant. C'est une étude en sous-groupe pour les atteints du système nerveux central. Nous pouvons regretter que la lecture des tests génomiques n'ait pas été d'emblée randomisée. 41 patients sur l'ensemble de l'étude n'ont pas eu de test centralisé. Les données de qualité de vie ne sont pas reportées. Via un cross-over, ce qui est compréhensible pour des raisons éthiques. Cela entraîne une perturbation des données de survie, mais qui sont plus aux dépens du bras expérimental que du bras contrôle.

La question se pose sur l'indication. Doit-elle être restreinte aux deux seules mutations de l'essai, sur l'exon 21 ou exon 19, qui représentent l'immense majorité des cas, plus de 90 % des cas ? Nous n'avons aucune donnée sur les autres mutations. Il est peu probable d'en avoir un jour, compte tenu de leur rareté. Nous avons des différences dans l'étude entre les mutations des exons 19 ou 21, ce qui doit inciter à une prudence pour l'interprétation. Je resterais aux critères de l'essai pour nous appuyer sur des données robustes. C'est le parti pris des autres agences d'évaluation.

En conclusion, l'apport de l'osimertinib en première ligne de traitement des cancers bronchiques non à petites cellules 3B et 4, avec les mutations activatrices sur les exons 19 et 21 représentent pour moi une avancée importante. Les gains sont cliniquement pertinents.

L'ampleur de l'effet est importante, surtout en survie globale. Pour moi, le SMR est important. Cela fait mieux que le comparateur. Je suis partisan d'une ASMR de niveau III ou IV par rapport au comparateur. C'est un problème de sémantique que je ne saisis pas tout à fait. C'est supérieur au bras comparateur.

M. le D^r KOUZAN.- Je n'ai quasiment rien à ajouter à ce que vient de dire Patrick. Je rappelle que c'est un inhibiteur de tyrosine kinase. C'est un traitement ciblé, ce n'est pas de la chimiothérapie. La molécule va se mettre sur un récepteur bien déterminé. Il peut muter. Cela se passe dans toutes ces familles. Il peut y avoir des résistances. C'est pourquoi nous considérons un nouveau traitement. C'est parce que les premières générations induisent un certain nombre de résistances. L'autre faiblesse, c'est la pénétration dans le système nerveux central moins bonne et une tolérance, un rapport entre le taux de fixation sur la tyrosine kinase tumorale et celle de l'autre qui est moins bon qu'osimertinib. Je ne rappelez pas les bénéfices de l'essai. Tout a déjà été dit. C'est un bénéfice très pertinent, qui est un peu dilué par le cross-over, mais qui fait partie de la pratique clinique. Dès que nous avons une résistance T790, le comparateur ne marchait plus. Il fallait switcher au traitement expérimental. Je pense que c'est un dossier simple.

L'ASMR, c'est IV par rapport aux références actuelles, gécitinib et erlotinib. Il a déjà sa place dans les référentiels. C'est déjà marqué depuis un an ou deux. Dès qu'il y a remboursement, l'osimertinib est la référence en première ligne.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous discuterons après, si c'est un III ou un IV versus erlotinib et gécitinib. François Gueyffier a fait un rapport.

██████████, pour la HAS.- Il revient sur la séquence d'analyse hiérarchique en précisant qu'elle est un peu complexe, mais qu'au final, les trois critères donnent un résultat significatif, tout en soulignant que, pour la survie sans progression du système nerveux central, il n'est pas très habituel d'avoir l'analyse d'un critère de jugement limité à un sous-groupe. Le fait que ce sous-groupe n'ait pas fait l'objet d'une stratification lors de la randomisation et qu'il soit apparu en cours de route lors d'un amendement au plan d'analyse statistique renforce l'impression qu'il s'agit d'une analyse plus post-hoc que confirmative. J'aurais tendance à ne pas en tenir compte dans l'évaluation de la démonstration, et ne faire reposer celle-ci que sur les résultats acquis sur la survie sans progression et la survie globale.

Pour la survie globale, il rappelle que les courbes de survie ne peuvent pas être interprétées de façon fiable à leur extrémité. Sur la survie sans progression, la puissance, il dit que les 342 événements observés sont bien du même ordre de grandeur que les 359 prévus. Pour l'impact du cross-over, il dit qu'il n'y a pas de problème particulier, que les patients du groupe contrôle progressaient et pouvaient bénéficier du traitement expérimental qui est dans l'indication du produit. Pour les analyses en sous-groupe, que celles-ci sont effectuées à titre exploratoire pour générer des hypothèses.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Il semble que nous ayons des résultats assez clairs. Concernant les mutations exon 21 et 19, vous dites que c'est tellement fréquent qu'il n'est pas nécessaire de les citer dans l'avis.

M. le P^r DUFOUR.- C'est fréquent, mais pas la totalité.

M. LE PRÉSIDENT.- Au moins 90 %.

M. le D^r KOUZAN.- 95.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour prendre en compte le fait que les résultats sont sur la mutation activatrice exon 19 et 21, vous avez deux options. Soit vous allez jusqu'au niveau de SMR en disant qu'il est uniquement chez ceux qui ont ces mutations. Et vous pouvez préciser dans la stratégie thérapeutique que les résultats ont été obtenus en grande majorité dans ces exons. C'est à votre appréciation

M. LE PRÉSIDENT.- Quel est votre avis ?

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord avec Mathilde. Ma réserve, c'est que les résultats dans l'exon 21 ne sont pas aussi bons que dans l'exon 19.

M. LE PRÉSIDENT.- Il suffit de le préciser.

M. le P^r DUFOUR.- Oui.

M. le D^r KOUZAN.- Si c'est une précision, je suis d'accord, sinon, je ne suis pas partisan de la restriction.

M. le P^r GUILLOT.- C'est toujours le problème avec ces molécules thérapeutiques. Si nous prenons l'analogie des antiB-RAF, V600 E, K ou D, mais ce n'est pas V589, alors que c'est sur le même exon. L'étude a été faite sur 19 et 21. Nous ne savons pas ce que l'on fait sur une mutation exceptionnelle de l'exon je ne sais pas quoi.

Une question aux spécialistes. Avec les autres ITK, nous avons fréquemment l'apparition d'une mutation de résistance, le T789. Ce produit n'induit-il pas cette mutation de résistance ? Avons-nous regardé si, plus tard, la résistance apparaissait ?

M. le D^r KOUZAN.- C'est une bonne question. L'osimertinib induit très peu de résistance intrinsèque, médiée par la tyrosine kinase. Mais les voies de suppléance font que les échappements sous osimertinib surviennent soit parce qu'il y a une activité KRAS, ou MET, etc. Soit parce qu'il y a une modification de l'histologie, il y a des adénocarcinomes qui se transforment en petites cellules sous osimertinib.

C'est le génie évolutif des clones tumoraux pulmonaires qui font qu'il y a une problématique de résistance qui n'est pas du tout de la même que celle pour les TKI de première génération.

M. le P^r THIERRY.- Il y a une association très récente, De l'air ! Patients aidants soignants en lutte contre le cancer du poumon. Elle a 200 adhérents et a utilisé le questionnaire de la HAS auprès des adhérents. Elle a eu sept réponses exploitables. C'était exploité par les membres du bureau avec des patients en cours de traitement, un patient en rémission, une aidante et une psychologue qui intervient dans les unités de soins.

Je passe sur l'impact qui est rappelé, de la maladie, pour aller au retour d'expérience sur les sept patients. Les conséquences sont les suivantes : préserver l'autonomie en gérant soi-même le traitement, facilité quant à la prise en charge, meilleure qualité de vie, et les effets

secondaires moindres, même si présents, moindres contraintes liées à l'hospitalisation, pas d'alopécie, traitement qui renvoie moins à l'image du cancer. Il permet ainsi de conserver son identité, de prendre plus facilement du recul par rapport à son statut de malade, d'éviter la confrontation à d'autres malades qui souffrent davantage ou qui sont à un stade plus avancé, ce qui peut être démoralisant. Il y a une partie négative. Ce qui ressort surtout, ce sont les troubles digestifs. Le médicament est un peu gros à avaler, mais il y a des troubles du transit incontrôlés pouvant engendrer un isolement social, maux de ventre, troubles de l'alimentation, sensation d'un goût amer dans la bouche, perte de goût, perte d'appétit. Il y a d'autres manifestations cutanées, des troubles de mémoire, de la concentration, des effets indésirables engendrant la prise d'autres médicaments. Il faut plutôt être en arrêt de travail. Globalement, le médicament est bien reçu à partir de ces sept cas colligés par l'association.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. Le Pr THIERRY.- 7 cas sur 200 ! C'est sept patients sous TAGRISSO, dans le CRATU.

M. LE PRÉSIDENT.- Avez-vous des remarques complémentaires ?

(Réponse négative)

Le SMR demandé par le laboratoire est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité — 14 voix

Nous placerons exon 19 et exon 21 dans la stratégie en précisant les notions que nous avons évoquées tout à l'heure. Le SMR est en bloc.

L'ASMR demandé est de niveau II, sachant que nos experts sont disposés à valoriser le produit, mais pas à ce niveau. Ils étaient plutôt partisans d'un III, pour Patrick, ou en modulant le libellé de l'ASMR.

Qui est pour un ASMR II, III, IV ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR II : 0

ASMR III : 11 voix

ASMR IV : 3 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une ASMR III. C'est versus les comparateurs de l'étude, géfitinib et erlotinib.

M. LE PRÉSIDENT.- Un ISP est demandé. Qui est en faveur ?

(Il est procédé au vote.)

En défaveur de l'ISP : unanimité — 14 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En accord avec vos discussions, nous rajouterons dans la stratégie thérapeutique que les données sont uniquement dans la mutation activatrice exon 19 et exon 21. Par ailleurs, nous préciserons que tout ce qui concerne les mutations 790M, il faut se référer à l'avis spécifique de TAGRISSO pour que ce soit très clair. Nous vous soumettrons le libellé le 18 pour relecture.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire