



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 JANVIER 2022

Osimertinib
TAGRISSO 40 et 80 mg, comprimés pelliculés
Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète et après chimiothérapie adjuvante si indiquée des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R).

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations adjuvantes.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement des patients aux stades IB-IIIa pour lesquels la tumeur est résécable repose sur des recommandations françaises référentiel Auvergne Rhône-Alpes (AURA) et internationales (ESMO, NCCN). Aucune thérapie ciblée n'est à ce jour disponible en pratique clinique courante, dans le traitement adjuvant, pour les patients ayant une mutation de l'EGFR à ces stades de la maladie.

Pour les stades I et II résécables :

- Une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet est recommandée. Une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée chez certains patients après avis d'une RCP. Pour les stades II une chimiothérapie adjuvante (cisplatine et vinorelbine) est recommandée chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir. La chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée pour les stades I post-opératoires.

Pour les Stades IIIa résécables chez des patients médicalement opérables, deux options thérapeutiques :

- une chirurgie de résection, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine, si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication.

- une chirurgie de résection suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine pendant 4 cycles.

En cas de résection incomplète, une association chimio-radiothérapie post-opératoire peut être discutée.

Place du médicament

TAGRISSO (osimertinib) est un traitement adjuvant après résection tumorale complète suivie d'une chimiothérapie adjuvante si indiquée chez les adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIa avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R). **La Commission souligne qu'en situation adjuvante, les patients doivent être traités jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable et qu'une durée de traitement supérieure à 3 ans n'a pas été étudiée.**

A ce jour, la supériorité de TAGRISSO (osimertinib) par rapport au placebo a été démontrée uniquement en termes de survie sans maladie. La Commission est en attente des données de survie globale de l'étude ADAURA (date prévisionnelle de disponibilité des résultats 2023).

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	TAGRISSO est indiqué en monothérapie le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) – (voir rubrique 5.1 du RCP)
SMR	IMPORTANT uniquement dans le traitement adjuvant, après résection tumorale complète et après chimiothérapie adjuvante si indiquée, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R). INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations adjuvantes.
ASMR	► Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission : Compte tenu de : - la démonstration de la supériorité de l'osimertinib par rapport au placebo dans une étude de phase III, randomisée, en double insu, en termes de survie sans maladie avec une réduction significative : ○ chez les patients de stade II-IIIa (sous-groupe, critère de jugement principal), HR=0,17 ; IC99,06%[0,11 ; 0,26] ; p < 0,0001) et ○ chez les patients de stade IB-IIIa (population totale de l'étude, critère de jugement secondaire hiérarchisé), HR= 0,20 ; IC99,12% [0,14 ; 0,30] ; p < 0,0001), et malgré : - l'imaturité des données de survie globale pour conclure à un avantage de l'osimertinib par rapport au placebo sur ce critère de jugement, - le surcroît de toxicité par rapport au placebo avec notamment plus d'événements indésirables de grades ≥ 3 (20,2% versus 13,4%) ou ayant conduit à l'arrêt du traitement (11% versus 2,9%), - l'absence de données de qualité de vie à valeur démonstrative, La Commission de la Transparence considère que TAGRISSO (osimertinib), en traitement adjuvant, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle du CBNPC de stade IB-IIIa avec mutations activatrices de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) après résection tumorale complète et chimiothérapie adjuvante si indiquée. ► Dans le périmètre non retenu au remboursement Sans objet
ISP	TAGRISSO (osimertinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	TAGRISSO (osimertinib) est un traitement adjuvant après résection tumorale complète et d'une chimiothérapie adjuvante si indiquée chez les adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R). La Commission souligne qu'en situation adjuvante, les patients doivent être traités jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable et qu'une durée de traitement supérieure à 3 ans n'a pas été étudiée.
Population cible	1 032 nouveaux patients par an.
Recommandations	La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de survie globale de l'étude ADAURA (résultats attendus pour 2023). Elle réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

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 21/05/2021, AMM centralisée) :

« TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) ».

TAGRISSO (osimertinib) est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant la mutation EGFR, présente dans 10-15%¹ des cancers bronchiques non à petites cellules. Il s'administre par voie orale en une prise par jour comme les autres ITK évalués par la Commission.

TAGRISSO (osimertinib) était précédemment disponible en France dans cette indication dans le cadre d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 17/12/2020, dans une indication plus restreinte : « *Tagrisso est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète **et chimiothérapie adjuvante si indiquée**, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et présentant un score ECOG 0 ou 1.* »

Pour rappel, TAGRISSO (osimertinib) dispose d'une AMM et a déjà été évalué par la Commission dans deux autres indications dans le CBNPC (cf. rubrique 02 de ce document).

02 INDICATIONS

« TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans :

- **le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) – (voir rubrique 5.1).**
- le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices 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 pour le traitement adjuvant et des échantillons tumoraux ou plasmatiques en situation localement avancée ou métastatique) en utilisant une méthode d'analyse validée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie

La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour.

¹ INCa. Activité détaillée de génétique somatique dans le cancer du poumon en 2018. Disponible en ligne : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/index.php/Fiches-de-synthese/Prise-en-charge/Plateformes/Cancer-du-poumon-les-tests-de-genetique-somatique>

Les patients en situation adjuvante doivent être traités jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Une durée de traitement supérieure à 3 ans n'a pas été étudiée.

[...].

En cas d'oubli d'une prise de TAGRISSO la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose.

TAGRISSO 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 2ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3ème chez la femme, ainsi que la 1ère 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.

A ce jour, les ITK anti-EGFR sont indiqués chez les patients à un stade localement avancé ou métastatique. Selon le référentiel INCA, 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.

Le traitement des patients aux stades IB-IIIA pour lesquels la tumeur est résécable repose sur des recommandations françaises référentiel Auvergne Rhône-Alpes² (AURA) et internationales (ESMO³, NCCN⁴). Aucune thérapie ciblée n'est à ce jour disponible en pratique clinique courante, dans le traitement adjuvant, pour les patients ayant des mutations EGFR à ces stades de la maladie.

Pour les stades I et II résécables :

- Une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet est recommandée. Une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée chez certains patients après avis d'une RCP. Pour les stades II une chimiothérapie adjuvante (cisplatine et vinorelbine) est recommandée chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir. La chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée pour les stades I post-opératoires.

Pour les Stades IIIA résécables chez des patients médicalement opérables, deux options thérapeutiques :

- une chirurgie de résection, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine, si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication.

² Couraud S, Westeel V., Ranchon F, Toffart AC, Souquet PJ. et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules: actualisation 2021. ARISTOT 2021. Accessible à l'adresse : http://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/1_CBNPC_2021_V2DEF.pdf.

³ Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et col. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;2 (suppl 4): iv1–iv21

⁴ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. Version 4.2021- 03 mars 2021. Accessible à l'adresse: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

- une chirurgie de résection suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine pendant 4 cycles chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir.
En cas de résection incomplète, une association chimio-radiothérapie post-opératoire peut être discutée.

Après une chirurgie d'exérèse suivie ou non d'une chimiothérapie adjuvante, la stratégie standard consiste en une surveillance médicale du patient jusqu'à une récurrence de son cancer, souvent à un stade métastatique.

Malgré la prise en charge actuelle, des récurrences peuvent survenir chez environ 30 à 55% des patients⁵, ces récurrences sont le plus souvent métastatiques avec un impact très défavorable sur la survie globale.

Actuellement, le besoin médical est considéré comme non couvert dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète suivie d'une chimiothérapie adjuvante si indiquée, des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIAII existe donc un besoin médical important à disposer de médicaments efficaces, réduisant le risque de récurrence, améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients et bien tolérés.

⁵ Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. Transl Lung Cancer Res. 2014; 3:242–9. 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.12.05.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM.

Dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de TAGRISSO (osimertinib) sont les suivants :

05.1 Médicaments

► Patients au stade IB

Une surveillance

► Patients aux stades IIA au IIIA

La chimiothérapie adjuvante à base des cytotoxiques cités dans le tableau ci-dessous :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre Médicament et génériques (Accord, Arrow, Sandoz)	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (RI)	Important	Pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du cancer bronchique non à petites cellules	OUI
Génériques du cisplatine	Non	Carcinome pulmonaire non à petites cellules avancé ou métastaté	NA*	NA*	NA*	OUI

(Accord, Mylan, Teva)						
Génériques du carboplatine (Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva)	Non	Carcinome du poumon à petites cellules	NA*	NA*	NA*	Oui

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Dans l'indication d'AMM :

Dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de TAGRISSO (osimertinib) sont :

- pour les patients de stade IB : aucun comparateur
- pour les stades II-IIIA : les comparateurs cités ci-dessus pour les stades II-IIIA à savoir la chimiothérapie adjuvante .

Dans le périmètre du remboursement retenu par la Commission limité au traitement adjuvant après résection tumorale complète et après chimiothérapie adjuvante si indiquée des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

TAGRISSE (osimertinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui de l'AMM européenne à savoir : « as adjuvant therapy after tumor resection in adult patients with 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 »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	-
Pays-Bas	Non, dépôt prévu	-
Belgique	Non, dépôt prévu	-
Espagne	Non, dépôt prévu	-
Italie	Non, dépôt prévu	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de TAGRISSE (osimertinib) dans son extension d'indication en première ligne, dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) repose sur une étude de phase III (ADAURA^{6,7}).

L'étude ADAURA est une étude de phase III, randomisée, en double insu, en 2 groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'osimertinib versus placebo dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un CBNPC avec mutation EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) de stade IB, II et IIIA ayant bénéficié d'une résection chirurgicale complète, suivie ou non d'une chimiothérapie post-opératoire.

07.1 Efficacité

Référence	Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02511106
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'osimertinib en monothérapie par rapport au placebo, en termes de survie sans maladie, dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un

⁶ Wu YL, Herbst RS, Mann H et col. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. Clinical Lung Cancer 2018;19(4):e533-36.

⁷ Wu YL, Tsuboi M, He J et col.; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2020;383(18):1711-1723.

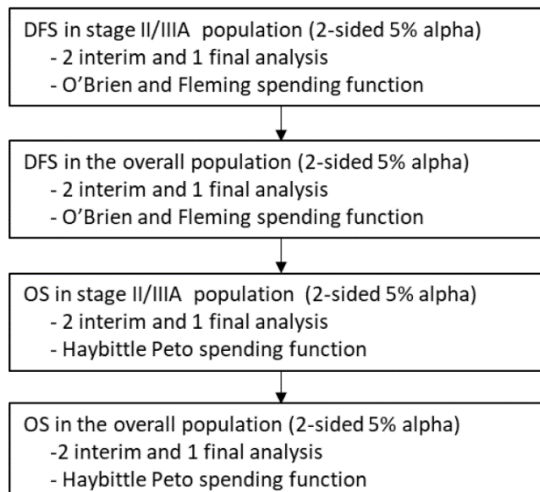
	CBNPC avec mutation EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) de stade IB, II et IIIA (population totale) selon la 7ème édition* de la classification TNM, ayant bénéficié d'une résection chirurgicale complète, suivie ou non d'une chimiothérapie post-opératoire. *version en vigueur au début de l'essai. Actuellement la classification utilisée est la 8ème édition de la classification TNM
Type de l'étude	Étude clinique de phase III, de supériorité, randomisée, en double insu, comparative <i>versus</i> placebo, en groupes parallèles. La randomisation (1:1) était stratifiée selon le type de mutation EGFR (Ex19del ou L858R), l'origine ethnique (asiatique ou non asiatique) et le stade post-opératoire de la maladie (pTNM) (IB ou II ou IIIA).
Date et durée de l'étude	Date du 1^{er} patient inclus : 21/10/2015 Date du dernier patient inclus : non rapporté (NR) Date de l'extraction des données pour l'analyse de futilité : 11/12/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17 janvier 2020 (date de clôture de la base le 24 juin 2020). A noter qu'une analyse intermédiaire non prévue au protocole a été effectuée suite aux recommandations de l'IDMC après une analyse de futilité. De plus, l'IDMC a demandé de lever l'insu de l'essai en raison d'un signal d'efficacité. L'allocation du risque alpha a été révisée afin de tenir compte de cette analyse intermédiaire, reposant sur un nombre d'événements plus faible que celui initialement prévu. Au moment de la levée de l'insu, l'étude avait déjà terminé le recrutement et tous les patients avaient été suivis pendant au moins 1 an.
Principaux critères d'inclusion	- Patient âgé de 18 ans ou plus (20 ans au Japon et à Taïwan), - CBNPC confirmé histologiquement avec histologie non squameuse prédominante, - Scanner ou imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau avant la chirurgie ou avant la randomisation, - Maladie de stade IB, II ou IIIA évaluée après l'intervention, selon la classification TNM pour le cancer du poumon, 7ème édition - Tumeur ayant 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, y compris la mutation T790M, confirmées par un test centralisé, - Résection chirurgicale complète du CBNPC avec absence d'envahissement des marges de résection. Toutes les marges chirurgicales réséquées devaient être histologiquement saines, - Récupération complète post-chirurgicale ou après un traitement post-chirurgical au moment de la randomisation. Le traitement à l'essai était débuté au plus tôt 4 semaines après l'intervention chirurgicale et - o au plus tard 10 semaines après chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante ou - o au plus tard 26 semaines après chez les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante. Dans ce cas le délai entre la dernière administration de chimiothérapie et la randomisation était d'au moins 2 semaines sans dépasser 10 semaines. De plus, les patients devaient avoir une cicatrisation complète de la plaie chirurgicale et toute toxicité d'un traitement antérieur résolue (grade <2, à l'exception des alopecies et des neuropathies chimio-induites de grade 2), - Score de performance OMS/ECOG de 0 ou 1
Principaux critères de non-inclusion	- Antécédent de traitement par : - o radiothérapie pré- ou post-opératoire ou planifiée pour le CBNPC, - o chimiothérapie pré-opératoire à base de sels de platine ou autre, - o tout traitement du CBNPC autre que le doublet de chimiothérapie adjuvante post-opératoire à base de sels de platine, - o ITK anti-EGFR, adjuvant ou néo-adjuvant, - o chirurgie majeure pendant les 4 semaines précédant la 1ère administration du traitement alloué, - Traitement inducteur puissant du CYP3A4 en cours, - Traitement expérimental pendant l'équivalent de 5 demi-vies du principe actif, - Patients uniquement traités par segmentectomie ou résection cunéiforme,

	- Antécédent de tumeur à l'exception des cancers cutanés non mélanome traités, des cancers in situ ou tumeurs solides traités sans récurrence pendant les 5 ans suivant le traitement et sans risque patent de récurrence, - Effet indésirable de grade >1 induit par un précédent traitement systémique, non résolu au début du traitement alloué, à l'exception des alopecies et des neuropathies chimio-induites de grade 2, - Toute pathologie grave et/ou non contrôlée, - Au moins une des anomalies cardiaques suivantes : - o intervalle QT corrigé moyen au repos (QTc) > 470 msec, - o anomalie cliniquement pertinente du rythme, de la conduction ou de la morphologie de l'ECG au repos, - o facteur augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QTc ou de trouble du rythme, - Antécédent de pneumopathie interstitielle induite ou non par les médicaments, de pneumonie radique ayant nécessité une corticothérapie ou tout signe de pneumopathie interstitielle cliniquement active, - Réserve médullaire insuffisante, paramètres hématologiques, hépatiques et fonction rénale en dehors des limites prévues par le protocole.
Schéma de l'étude	Après une phase de pré-sélection au cours de laquelle la mutation EGFR était confirmée de façon centralisée (Exdel19 ou L858R), les patients étaient randomisés (jour 1). Ils étaient ensuite revus après la 2^{ème}, la 4^{ème}, la 12^{ème} semaine puis toutes les 12 semaines jusqu'à la fin du traitement (durée maximale de 3 ans) ou son arrêt. Les patients étaient revus 28 jours après l'arrêt du traitement alloué pour surveillance de la sécurité. Après la 24^{ème} semaine post randomisation, le suivi de la survie sans maladie et de la survie globale avait lieu toutes les 24 semaines jusqu'à la fin de la 5^{ème} année et annuellement ensuite jusqu'à la fin de l'essai. <pre> graph LR subgraph Screening direction TB S1[Part I Central laboratory determination of EGFR mutation (Ex19Del or L858R)^a] S2[Part 2 Eligibility confirmation] end Screening --> R[Randomisation (N=682)] R -- 1:1 --> O[Osimertinib 80 mg, once daily] R -- 1:1 --> P[Placebo, once daily] O --> T[Maximum treatment: 3 years (156 weeks) Treatment continues until: • Disease recurrence • Treatment completed • Discontinuation criterion met] P --> T T --> F[Follow up: • Until recurrence: W12 and 24, then every 24 weeks to 5 years, then yearly • After recurrence: every 24 weeks for 5 years, then yearly] </pre> Stratification by: <u>Stage</u> (IB/II/IIIA) <u>EGFRm</u> (Ex19Del/L858R) <u>Race</u> (Asian/non-Asian)
Traitements étudiés	Les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 dans l'un des groupes suivants : - Groupe expérimental : osimertinib par voie orale à la dose de 80 mg/jour, en une prise quotidienne unique, - Groupe témoin : placebo par voie orale en une prise quotidienne. En cas de toxicité, des réductions de dose ou des interruptions de traitement étaient possibles, dans des conditions prévues au protocole. Les patients recevaient le traitement alloué jusqu'à progression de la maladie, apparition d'une toxicité inacceptable, retrait du consentement ou mauvaise compliance. La durée maximale prévue de traitement était de 3 ans (156 semaines). En cas de récurrence, l'insu était levé et la prise en charge poursuivie selon les recommandations locales. Les patients pouvaient être traités par osimertinib dans les lignes ultérieures, en ouvert, dans les situations conformes à son AMM et aux critères détaillés suivants : - patients ayant une récurrence localement avancée non éligible à un traitement radical et/ou une approche curative ou ayant une métastase à distance (récurrence de stade IV selon la 7^{ème} édition), confirmée radiologiquement ou par biopsie, - Bilan hématologique, biologique, ECG et mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche datant de moins de 4 semaines avant le début du traitement

	par osimertinib en ouvert et attestant de l'absence d'anomalie cliniquement significative, - Patient susceptible de bénéficier et de supporter le traitement par osimertinib en ouvert, conformément aux recommandations cliniques et le RCP local, - Patient ayant reçu une information appropriée de la part de l'investigateur sur les alternatives disponibles, - patient n'ayant pas reçu d'autre traitement anticancéreux entre l'arrêt du traitement alloué et le début du traitement par osimertinib en ouvert, devant être débuté pendant les 6 semaines suivant la récurrence, - patients ayant subi les examens requis par le protocole au moment de la récurrence (imagerie thoracique, abdominale [incluant foie et surrénales] et cérébrale), - Ne pouvaient être traités par osimertinib en ouvert les patients ayant une pneumonie radique/pneumopathie interstitielle ou une pneumonie radique/pneumopathie interstitielle traitée par corticoïdes ou un effet indésirable induit par un précédent traitement systémique de grade 3 ou plus.
Critère de jugement principal	<u>La survie sans maladie (SSM ou DFS) chez les patients de stade II-IIIa (sous-groupe de patients), déterminée par l'investigateur</u> et définie par le délai entre la date de randomisation et celle de la récurrence ou du décès quelle qu'en soit la cause, selon l'événement survenant le premier pour l'analyse dans la population FAS. La récurrence était définie par l'identification d'une récurrence au scanner ou à l'IRM et/ou par biopsie, évaluée par le centre investigateur.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés – Population FAS</u> Si le résultat sur le critère de jugement principal était significatif, les critères secondaires étaient testés selon la séquence hiérarchique suivante : - Survie sans maladie (SSM) dans la population totale de l'étude- indication AMM (stades IB à IIIa), évaluée par l'investigateur, définie par le délai entre la date de randomisation et celle de la récurrence ou du décès quelle qu'en soit la cause, selon l'événement survenant le premier, - Survie globale (SG) chez les patients atteints d'un CBNPC de stade II et IIIa(sous-groupe) définie par le délai entre la date de randomisation et celle du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients non décédés à la date de l'analyse étaient censurés à la date des dernières nouvelles, - Survie globale (SG) définie dans la population totale de l'essai (stades IB à IIIa) définie par le délai entre la date de randomisation et celle du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients non décédés à la date de l'analyse étaient censurés à la date des dernières nouvelles.
Critères de jugement exploratoires	<u>Critères de jugement exploratoires :</u> - Taux de survie à 2, 3, 4 et 5 ans, chez les patients de stade II-IIIa et dans la population totale, - Délai jusqu'au premier traitement anticancéreux suivant, - Type de récurrence (loco-régionale, à distance), - Type de traitement suivant, - Survie sans progression, - qualité de vie (questionnaire SF-36⁸) chez les patients de stade II-IIIa : délai de détérioration du score de la composante physique et de celui de la composante mentale défini entre la date de la randomisation et celle de l'observation de la 1^{ère} aggravation cliniquement pertinente du score (variation d'au moins 3,1 points pour la composante physique et d'au moins 3,8 points pour la composante mentale), confirmée à la visite suivante ou le décès en l'absence de détérioration cliniquement pertinente, - survie sans métastase cérébrale (analyse post hoc) , - Tolérance.

⁸ SF-36 (Short Form-36) : Auto-questionnaire générique d'évaluation de la qualité de vie, composé de 36 questions validées dans 8 domaines d'état de santé : activité physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, santé perçue, vitalité, vie et relations avec les autres, santé psychique et les limitations dues à l'état psychique. Ces 8 dimensions sont regroupées en 2 principales composantes : physique (Physical Component Score, PCS) et la mentale (Mental Component Score, MCS). Chacun de ces 2 domaines est mesuré sur une échelle de 0 à 100. Une augmentation du score reflète une amélioration de la qualité de vie. En population générale, le score moyen est de 50 (ET = 10).

Taille de l'échantillon	Un échantillon de 700 patients permettrait d'observer 247 événements du critère de jugement principal chez environ 490 patients de stade II et IIIA en population FAS à la date prévue de l'analyse principale, soit une maturité d'environ 50%. L'effectif a été calculé avec l'hypothèse d'un hazard ratio (HR) pour la comparaison osimertinib/placebo de 0,70 dans cette population. La survenue de 247 récurrences ou décès devait permettre d'établir une différence significative en termes de survie sans maladie avec une puissance de 80% et une signification bilatérale de 5%, se traduisant par une amélioration de la médiane de survie sans maladie allant de 40 mois dans le groupe placebo à 57 dans le groupe osimertinib avec une distribution exponentielle. Dans ces conditions, le HR seuil de la survie sans maladie minimum permettant d'établir la signification statistique serait de 0,78. Dans la population totale de l'essai (stades IB à IIIA), l'observation de 317 événements du critère de jugement principal devait permettre de démontrer une différence statistiquement significative de la survie sans maladie avec une puissance de 90% et un seuil de signification bilatéral de 4%, se traduisant par une amélioration de la médiane de survie sans maladie allant de 46 mois dans le groupe placebo à 66 mois dans le groupe osimertinib avec une distribution exponentielle. Dans cette population, le HR seuil de la survie sans maladie permettant d'établir la significativité statistique serait de 0,79 avec un seuil de significativité bilatéral de 4%.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement :</u> <u>Populations d'analyse</u> Full analysis set, population totale (FAS) : tous les patients randomisés. Population d'analyse de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins 1 dose du traitement alloué. <u>Analyse des critères de jugement avec contrôle de l'inflation du risque alpha</u> Critère de jugement principal : survie sans maladie chez les patients de stade II et IIIA : Ce critère a été analysé par un test du log-rank stratifié, en prenant comme covariables le type de mutation, le stade de la maladie et l'origine ethnique (critères de stratification). Une approche de Breslow a été utilisée pour gérer les événements simultanés. La médiane de survie sans maladie a été estimée par une méthode de Kaplan Meier. Compte tenu de l'analyse de futilité (86 événements des 247 attendus, soit 35%) et de l'analyse intermédiaire non prévue (à cette date, 156 des 247 événements attendus avaient été observés, soit 63%), le risque alpha consenti à l'occasion de l'analyse intermédiaire a été calculé à partir du nombre d'événements observés, par la fonction de dépense Lan DeMets qui approxime la méthode O'Brien Fleming (5%). Les critères suivants ont été testés selon une approche séquentielle hiérarchique. 1- Critère de jugement secondaire : survie sans maladie dans la population totale de l'essai (stades IB à IIIA). Ce critère a été analysé comme le critère principal. A la date d'analyse, 196 des 317 événements attendus (62%) avaient été observés. Le risque alpha consenti à l'occasion de l'analyse intermédiaire a été également calculé à partir du nombre d'événements observés, par la fonction de dépense Lan DeMets qui approxime la méthode O'Brien Fleming (5%). La survie globale : 2- chez les patients de stade II et IIIA, 3- chez les patients de stade IB-IIIa (population totale). La survie globale devait être analysée comme la survie sans maladie, avec un seuil alpha bilatéral de 0,0002 pour chacune des deux analyses (pour futilité et analyse intermédiaire) selon la méthode de Haybittle-Peto.



Les principales modifications entre le plan d'analyse statistique initialement prévu (version du 18 décembre 2018) et le plan d'analyse révisé sur lequel reposent les résultats de l'essai (version du 23 juin 2020) sont détaillées ci-après.

Principaux amendements au protocole

Le protocole initial (version 1.0 du 4 juin 2015) a fait l'objet de 2 amendements : version 2.0 du 17 novembre 2016 et version 3.0 du 1^{er} août 2019.

Les principales modifications étaient :

Version 2.0 : précisions concernant les critères de sélection, l'ajout du critère concernant les EI de grade > 1 persistant d'un traitement antérieur, diverses mises à jour (adaptations du traitement en cas d'allongement de l'intervalle QT, examens ophtalmologiques, règles d'ajustement des doses en cas d'événement indésirable, documentation des pneumopathies interstitielles) et la révision de l'analyse des données de qualité de vie,

Version 3.0 : ajout d'analyses de la survie sans maladie et de la survie à 2, 3 et 4 ans, d'une analyse de la survie globale (environ 1 an après l'analyse principale), et d'une évaluation du stade de la maladie selon la 8^{ème} édition de la classification TNM.

Version 4.0 du 2 juillet 2020, destinée à harmoniser le protocole avec le nouveau plan d'analyse statistique faisant suite à la réunion du comité de pilotage du 7 avril 2020. Cette nouvelle version a également précisé les conditions de traitement par osimertinib, en ouvert, après récurrence dans le respect de son AMM (présentées en annexe 2).

Principaux amendements du plan d'analyse statistique

La version initiale du plan d'analyse statistique (version 1.0) a fait l'objet de 3 amendements : version 2.0 (18 décembre 2018), version 3.0 (28 avril 2020) et version 4.0 (23 juin 2020). **Ces deux dernières versions sont postérieures à la divulgation des résultats, la version 3.0 a été remplacée par la version 4.0 à la suite de discussions avec les autorités.**

Les principales modifications étaient :

Version 2.0 : finalisation de la liste des déviations du protocole, ajout de l'estimation de la survie globale à 2, 3 et 5 ans.

Version 3.0 : ajout d'un paragraphe sur la révision de la stratégie d'analyse afin de tenir compte de l'analyse intermédiaire non planifiée. Ajout de l'analyse de la survie sans métastase cérébrale.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 682 patients ont été randomisés dans l'étude : 339 dans le groupe osimertinib et 343 dans le groupe placebo constituant la population FAS.

Parmi eux, 2 patients n'ont pas reçu de traitement à l'étude dans le groupe osimertinib (patients randomisés à tort). Tous les autres patients ont reçu au moins une dose du traitement alloué constituant la population d'analyse de tolérance.

A la date de l'analyse principale du 17 janvier 2020 :

- Dans le groupe osimertinib, 205 patients (60,8%) poursuivaient le traitement alloué, 40 (11,9%) l'avaient terminé (3 ans de traitement comme prévu au protocole) et 92 (27,3%) l'avaient arrêté prématurément, le plus souvent en raison d'un événement indésirable (n = 36).
- Dans le groupe placebo, 136 patients (39,7%) poursuivaient le traitement alloué, 33 (9,6%) l'avaient terminé et 174 (50,7%) l'avaient arrêté prématurément, le plus souvent en raison de la récurrence de la maladie (n = 148).

Il a été observé des déviations majeures au protocole : 97 patients (28,6%) dans le groupe osimertinib et 87 (25,4%) patients dans le groupe placebo. Il s'agissait le plus souvent d'un manque de respect du calendrier de réalisation des scanners (48 patients (14,2%) et 45 (13,1%) dans les groupes osimertinib et placebo respectivement) et d'un traitement concomitant non autorisé (42 patients (12,4%) et 22 patients (6,4%) dans les groupes osimertinib et placebo respectivement).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian était de 63 ans, et 70,1% des patients étaient des femmes. Les patients étaient de stade ECOG 0 (63,6%) ou 1 (36,4%). Ils avaient principalement une maladie au stade IB pour 31,7%, IIA pour 25,8% et IIIA pour 34,5% des patients selon la 7^{ème} classification TNM applicable au moment de la mise en place de l'étude ADAURA. Presque la totalité des patients (95,3%) avaient eu une résection par lobectomie. Ces caractéristiques étaient similaires entre les deux groupes de randomisation et sont présentées dans le Tableau 1 ci-dessous.

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

	Osimertinib N=339	Placebo N=343	Total N=682
Age			
Médian (Min-Max), années	64,0 (30-86)	62,0 (31-82)	63,0 (30-86)
Sexe, n (%)			
Hommes	109 (32,2%)	95 (27,7%)	204 (29,9%)
Femmes	230 (67,8%)	248 (72,3%)	478 (70,1%)
Mutations EGFR, n (%)			
Délétion exon 19	185 (54,6)	188 (54,8)	373 (54,7)
L858R	153 (45,1)	155 (45,2)	308 (45,2)
Stade de la maladie au diagnostic (p TNM), n (%)			
Stade IB	107 (31,6)	109 (31,8)	216 (31,7)
Stade IIA	86 (25,4)	90 (26,2)	176 (25,8)
Stade IIB	29 (8,6)	26 (7,6)	55 (8,1)
Stade IIIA	117 (34,5)	118 (34,4)	235 (34,5)
Score de performance ECOG, n (%)			
0	216 (63,7)	218 (63,6)	434 (63,6)
1	123 (36,3)	125 (36,4)	248 (36,4)
Statut tabagique, n (%)			
Jamais fumé	231 (68,1)	257 (74,9)	488 (71,6)

Ancien fumeur	104 (30,7)	83 (24,2)	187 (27,4)
Fumeur	4 (1,2)	3 (0,9)	7 (1,03)
Histologie de la tumeur, n (%)			
Adénocarcinome : acineux	85 (25,1)	82 (23,9)	167 (24,5)
Adénocarcinome : papillaire, malin	43 (12,7)	44 (12,8)	87 (12,8)
Adénocarcinome : malin	183 (54,0)	188 (54,8)	371 (54,4)
Adénocarcinome : bronchio-alvéolaire	11 (3,2)	13 (3,8)	24 (3,5)
Adénocarcinome : solide avec mucines	4 (1,2)	5 (1,5)	9 (1,3)
Carcinome des glandes bronchiques	1 (0,3)	2 (0,6)	3 (0,4)
Carcinome adénoquameux, malin	4 (1,2)	5 (1,5)	9 (1,3)
Autre	8 (2,4)	4 (1,2)	12 (1,8)
Type de résection, n (%)			
Lobectomie	328 (96,8)	322 (93,9)	650 (95,3)
Résection anastomose	1 (0,3)	3 (0,9)	4 (0,6)
Bi-lobectomie	7 (2,1)	8 (2,3)	15 (2,2)
Pneumonectomie	3 (0,9)	10 (2,9)	13 (2)

Au total, 60% des patients dans chaque groupe ont reçu une chimiothérapie avant la randomisation. Les chimiothérapies principalement utilisées étaient les sels de platine : le cisplatine (40,3%) ou le carboplatine (20,4%). Les autres chimiothérapies étaient la vinorelbine (13,5%) / tartrate de vinorelbine (14,8%) et le pemetrexed (12,0%), sans différence entre les deux groupes de traitement.

Les patients atteints d'un CBNPC de stade IB ont reçu une chimiothérapie adjuvante post-opératoire à base de sels de platine pour 25,2 % des patients du groupe osimertinib et pour 27,5 % des patients du groupe placebo. Les patients atteints d'un CBNPC de stade II et IIA ont reçu une chimiothérapie adjuvante post-opératoire à base de sels de platine pour 75,4 % des patients du groupe osimertinib et pour 75,6 % des patients du groupe placebo. (Tableau 2)

Tableau 2. Patients traités par chimiothérapie adjuvante post-opératoire selon le stade du CBNPC

	Osimertinib n = 339	Placebo n = 343
Patients traités par chimiothérapie adjuvante post-opératoire à base de platine*, n (%)	202 (59,6)	207 (60,3)
Stade IB, n/N (%)	27/107 (25,2)	30/109 (27,5)
Stade II-III A, n/N (%)	175/232 (75,4)	177/234 (75,6)
IIA, n/N (%)	60/86 (69,8)	65/90 (72,2)
IIB, n/N (%)	20/29 (69,0)	20/26 (76,9)
IIIA, n/N (%)	95/117 (81,2)	92/118 (78,0)

► **Critère de jugement principal : survie sans maladie (SSM) évaluée par l'investigateur, chez les patients de stade II-III A (sous-groupe de patients)**

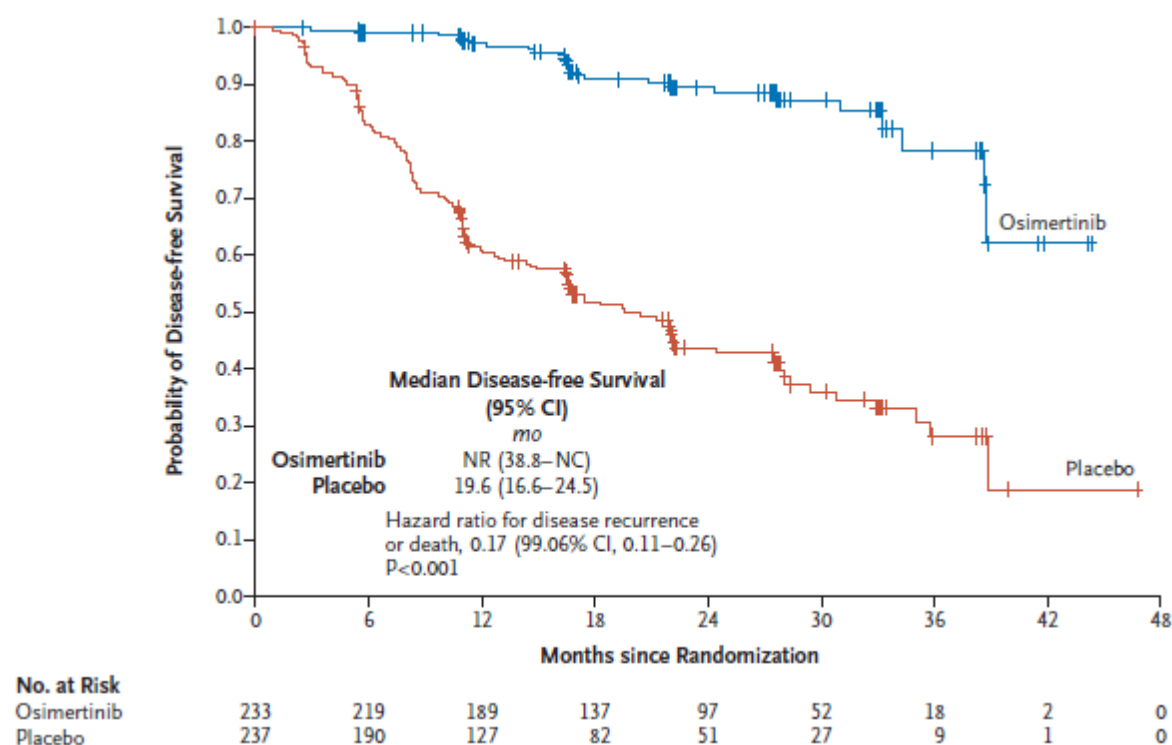
L'analyse réalisée le 17 janvier 2020, est une analyse intermédiaire non prévue au protocole qui a été considérée comme l'analyse principale de la survie sans maladie sans atteindre le nombre d'événements prévus dans le plan d'analyse statistique.

Lors de cette analyse (gel de la base : 24/06/2020), le suivi médian des patients était de 22,1 mois dans le groupe osimertinib et de 14,9 mois dans le groupe placebo. Un total de 156 événements pour la SSM était survenu. Concernant la durée de suivi, 98,7% des patients avaient été suivis pendant au moins 1 an, 61,1% pendant au moins 2 ans et 18,3% pendant au moins 3 ans.

Chez les patients de stade II-III A, 26 récurrences ou décès (11,2%) ont été observées chez les patients du groupe osimertinib et 130 (54,9%) chez les patients du groupe placebo, soit une différence de 43,7%, HR= 0,17 ; IC_{99,06%} [0,11 ; 0,26], p < 0,0001. La médiane de survie sans maladie a été de 19,6 mois (IC_{95%} [16,6 ; 24,5]) dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe osimertinib (IC_{95%} [38,8 ; non estimable (NE)]).

Dans le groupe osimertinib, la majorité des récurrences (17/26 soit 65,4% des récurrences) était locale ou loco-régionale uniquement, tandis que dans le groupe placebo, la majorité des récurrences (81/129 soit 62,8% des récurrences) était métastatique.

Figure 1. Survie sans maladie, au 17/01/2020 dans l'étude ADAURA, selon la méthode de Kaplan-Meier



► Critère de jugement secondaires hiérarchisés

1. Survie sans maladie (SSM) dans la population totale (stades IB-III A) = population définie par l'AMM :

La médiane de survie sans maladie a été de 27,5 mois (IC95% [22,0 ; 35,0]) dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe osimertinib (IC95% [NE ; NE]).

Chez les patients de stade IB-III A, 37 récurrences ou décès (10,9%) ont été observées chez les patients du groupe osimertinib et 159 (46,4%) chez les patients du groupe placebo, soit une différence de 35,5% en faveur de l'osimertinib, HR= 0,20 ; IC_{99,12%} [0,14 ; 0,30], $p < 0,0001$. Le p a été inférieure au seuil alpha préspecifié pour cette analyse intermédiaire (0,0088).

2. Survie globale chez les patients atteints d'un CBNPC de stades II et III A (sous-groupe de patients) :

A la date de l'analyse principale sur la survie sans maladie, les données de survie globale n'étaient pas matures. Un total de 25 patients était décédé (5,3% des événements attendus). La médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes et le p pour cette analyse a été supérieur au p préspecifié.

La supériorité de l'osimertinib dans la population des patients de stade II-III A n'a donc pas été démontrée, et la procédure d'analyse hiérarchisée descendante a été arrêtée.

Par conséquent, la survie globale dans la population totale (3^{ème} critère secondaire hiérarchisé au protocole) n'est pas présentée.

► Traitements ultérieurs reçus

A la date du cut-off du 17/01/2020, 9,1% des patients du groupe osimertinib et 36,4% de ceux du groupe placebo avaient débuté au moins 1 traitement anticancéreux subséquent après récurrence.

Dans le groupe placebo, parmi les 125 patients ayant reçu un traitement systémique subséquent, il s'agissait principalement d'un ITK anti-EGFR (94 patients soit 75,2%).

Dans le groupe osimertinib, parmi les 31 ayant reçu un traitement systémique subséquent, 17 patients ont été traités par un ITK anti-EGFR (17 patients soit 54,8%).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients, dans l'étude ADAURA, a été analysée à l'aide du questionnaire SF-36.

Dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie était exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut donc être retenue sur l'évaluation de ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude ADAURA

La tolérance a été évaluée dans la population de patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement, soit 680 patients : 337 dans le groupe osimertinib et 343 dans le groupe placebo. La durée médiane d'exposition au traitement était de 22,5 mois dans le groupe osimertinib et de 18,7 mois dans le groupe placebo.

Le traitement a été interrompu chez 54,3% des patients du groupe osimertinib et chez 41,7% de ceux du groupe placebo. Les interruptions étaient le plus souvent dues à un EI (osimertinib = 31,5%, placebo = 10,5%) ou à un oubli du patient (osimertinib = 29,7%, placebo = 31,5%). Une diminution de la dose a été nécessaire chez 14,5% des patients du groupe osimertinib et chez 0,9% de ceux du groupe placebo, elle était dans presque tous les cas due à un EI

Ensemble des EI :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 97,6% dans le groupe osimertinib et de 89,2% dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EI de grade ≥ 3 a été de 20,2% et de 13,4% respectivement dans les groupes osimertinib et placebo. Les EI les plus fréquents observés dans le groupe osimertinib étaient la diarrhée (46,3%), les périonyxis (25,2%), la sécheresse cutanée (23,4%), le prurit (19,3%), la toux (18,4%) et les stomatites (17,5%). Les EI les plus fréquents dans le groupe placebo étaient la diarrhée (19,8%) et la toux (16,6%).

EI liés au traitement :

Les proportions de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement a été de 90,5% dans le groupe osimertinib et de 56,0 % dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EI de grade ≥ 3 considéré lié au traitement a été de 9,5% et de 2,3% respectivement dans les groupes osimertinib et placebo. Dans le groupe osimertinib, ces EI de grade ≥ 3 considérés liés au traitement observés chez au moins 2 patients étaient la diarrhée (6 patients, 1,8%), les stomatites (5 patients, 1,5%), les périonyxis, un allongement de l'intervalle QT (3 patients chacun, 0,9%) et des diminutions de l'appétit (2 patients, 0,6%).

EI grave :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 16,0% dans le groupe osimertinib et de 12,2% dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EIG jugés liés au traitement a été de 2,4% et de 0,6% respectivement dans les groupes osimertinib et placebo.

Les EI graves les plus fréquents ont été les pneumonies observées à une fréquence similaire dans les deux groupes (osimertinib = 5 patients, placebo = 4 patients).

Arrêt de traitement :

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 11% dans le groupe osimertinib et de 2,9% dans le groupe placebo. Dans le groupe osimertinib, les EI les plus fréquents étaient les pneumopathies interstitielles (2,4%) et la diminution de l'appétit (0,9%)

Réduction de dose ou interruption temporaire du traitement :

Un EI a entraîné une réduction de la dose chez 8,6% des patients du groupe osimertinib et 0,9% de ceux du groupe placebo. Dans le groupe osimertinib, il s'agissait le plus souvent de stomatite (5 patients, 1,5%) et de périonyxis (4 patients, 1,2%).

Un EI a entraîné une interruption temporaire du traitement chez 23,7% des patients du groupe osimertinib et chez 10,8% de ceux du groupe placebo. Dans le groupe osimertinib, il s'agissait le plus souvent de diarrhée (13 patients, 3,9%) et de stomatite (8 patients, 2,4%).

Décès :

9 patients (2,7%) du groupe osimertinib et 20 (5,8%) du groupe placebo étaient décédés. Le décès a été attribué à la progression de la maladie chez tous les patients du groupe osimertinib.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TAGRISSO (osimertinib) (version 14 du 29/07/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-	Pneumopathie interstitielle diffuse
Risques importants potentiels	-	Insuffisance cardiaque
Informations manquantes	-	Aucune

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé les données issues du dernier PSUR/PBRER, couvrant la période du 13 novembre 2018 au 12 novembre 2019.

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 rénale sur la base d'une étude clinique (pas d'ajustement de dose nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère).
- Section 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Ajout d'une section sur le SJS et l'érythème polymorphe (les patients doivent être informés des signes et symptômes avant le traitement, des conseils concernant la surveillance et l'arrêt du traitement sont présents).
- Section 4.8 (Effets indésirables) : Inclusion du PT "Onychalgie" dans le groupe de termes "périonyxis". Ajout du syndrome de Stevens-Johnson (SJS) comme un effet indésirable rare. Ajout de l'érythème multiforme comme un effet indésirable peu fréquent.
- Section 5.2 (Propriétés pharmacocinétiques) : Ajout d'une indication dans la section sur l'insuffisance rénale (augmentation de l'exposition chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère).

7.3.4 Données issues des RCP

« 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 1479 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 trois études randomisées de Phase III (ADAURA, adjuvant ; 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). La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (47 %), les rashs (45 %) les périonyxis (33 %), les sécheresses cutanées (32 %) et les stomatites (24 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 et grade 4 survenus dans les études était respectivement de 10 % et 0,1 %.

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 3,4 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,8 % 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 msec) 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 ADAURA, FLAURA et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 11 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,6 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,5 % 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 84 jours (voir rubrique 4.4).

Allongement de l'intervalle QTc

Sur les 1479 patients des études ADAURA, FLAURA et AURA traités par TAGRISSO 80 mg, 0,8 % des patients (n = 12) ont présenté un QTc supérieur à 500 msec, et 3,1 % des patients (n = 46) ont présenté une augmentation de plus de 60 msec 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 ADAURA, FLAURA et AURA (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Effets gastro-intestinaux

Dans les études ADAURA, FLAURA et AURA, une diarrhée a été rapportée chez 47 % des patients parmi lesquels 38 % étaient des événements de grade 1, 7,9 % de grade 2 et 1,4 % de grade 3 ; aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de dose a été requise chez 0,3 % des patients et une interruption du traitement chez 2 %. Quatre événements (0,3 %) ont conduit à un arrêt. Dans ADAURA, FLAURA et AURA3, le délai médian de survenue était de 22 jours, 19 jours et 22 jours, respectivement, et la durée médiane des événements de grade 2 était de 11 jours, 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 ADAURA, FLAURA et AURA3 (N = 1479), 43 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 12 % 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) (16 % *versus* 9 %). 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 % *versus* 8 %). 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 ≥ 3 (46 % versus 31 %) et d'allongement du QTc (12 % versus 5 %) que les patients avec un poids plus important (≥ 50 kg). »

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

TAGRISSO (osimertinib) était précédemment disponible en France dans cette indication dans le cadre d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM entre le 17/12/2020 et le 28/06/2021 (passage en post-ATU) dans : « le traitement adjuvant après résection tumorale complète **et chimiothérapie adjuvante si indiquée**, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) **et présentant un score ECOG 0 ou 1** ». Au total, entre le 18 décembre 2020 et le 18 mai 2021, 28 patients ont été traités par osimertinib dans le cadre de l'ATUc, dont 3 patients qui étaient précédemment en usage compassionnel dans la même indication. Les patients étaient âgés en moyenne de 67 ans. Le statut tabagique était non-fumeur pour 18 patients (64,3%) ancien fumeur pour 9 patients (32,1%) et fumeur habituel ou occasionnel pour 1 patient (3,6%). Lors du diagnostic initial du cancer bronchique non à petites cellules, 4 patients (14,3%) étaient au stade IB, 1 (3,6%) patient au stade IIA, 3 (10,7%) patients au stade IIB, et 19 (67,9%) patients au stade IIIA (selon la 8ème classification TNM). La donnée était manquante pour un patient. Pour l'ensemble des patients, l'histologie de la tumeur était l'adénocarcinome et le statut mutationnel EGFR était positif.

Tous les patients avaient bénéficié précédemment une chirurgie, dans un délai médian de 3 mois précédant la demande d'inclusion dans l'ATUc. Conformément aux critères d'inclusion, la résection était complète pour tous les patients. Le type de chirurgie réalisée était la lobectomie pour 23 patients (82,1%), la segmentectomie pour 4 patients (14,3%), la bilobectomie pour 1 patient (3,6%) et la pneumonectomie pour 1 patient (3,6%). Au total, 16 patients (57,1%) avaient reçu une chimiothérapie adjuvante.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TAGRISSO (osimertinib) dans son extension d'indication en première ligne, dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) repose sur une étude de phase III (ADAURA^{9,10}).

L'étude ADAURA est une étude de phase III, randomisée, en double insu, en 2 groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'osimertinib versus placebo dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un CBNPC avec mutation EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) de stade IB, II et IIIA ayant bénéficié d'une résection chirurgicale complète, suivie ou non d'une chimiothérapie post-opératoire.

Au total, 682 patients ont été randomisés dans l'étude : 339 dans le groupe osimertinib et 343 dans le groupe placebo après récupération d'une intervention chirurgicale et le cas échéant d'une chimiothérapie adjuvante standard. **Les patients ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante ont été randomisés dans les 10 semaines et les patients recevant une chimiothérapie adjuvante dans les 26 semaines suivant la chirurgie.** La randomisation a été stratifiée en fonction

⁹ Wu YL, Herbst RS, Mann H et col. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. *Clinical Lung Cancer* 2018;19(4):e533-36.

¹⁰ Wu YL, Tsuboi M, He J et col.; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(18):1711-1723.

du type de mutation EGFR (Ex19del ou L858R), de l'origine ethnique (asiatique ou non asiatique) et du stade déterminé sur la base d'une ponction-biopsie transpariétale (pTNM) (IB ou II ou IIIA) selon l'AJCC 7ème édition. Le traitement a été administré jusqu'à récurrence de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable, ou pendant 3 ans.

L'âge médian des patients inclus était de 63 ans, et 70,1% des patients étaient des femmes. Les patients étaient de stade ECOG 0 (63,6%) ou 1 (36,4%). Presque la totalité des patients (95,3%) avaient eu une résection par lobectomie. Ils avaient principalement une maladie au stade IB (31,7%), IIA (25,8%) et IIIA (34,5%). **A noter que les stades des patients inclus ont été déterminés selon la 7^{ème} classification TNM qui était la classification applicable au moment de la mise en place de l'étude ADAURA. La classification applicable au moment de la rédaction de l'avis est la 8^{ème} TNM.**

► Efficacité

Le critère de jugement principal était la survie sans maladie évaluée par l'investigateur chez les patients de stade II-IIIa (sous-groupe de patients). Il a été analysé par le biais d'une analyse intermédiaire, non prévue au protocole et qui a été considérée comme l'analyse principale pour ce critère. Toutefois, le nombre d'événements prévus dans le plan d'analyse statistique n'a pas été atteint.

Le suivi médian des patients était de 22,1 mois dans le groupe osimertinib et de 14,9 mois dans le groupe placebo.

Chez les patients de stade II-IIIa, 26 récurrences ou décès (11,2%) ont été observés chez les patients du groupe osimertinib et 130 (54,9%) chez les patients du groupe placebo, soit une différence de 43,7%, HR= 0,17 ; IC99,06% [0,11 ; 0,26], $p < 0,0001$. La médiane de survie sans maladie était de 19,6 mois (IC95% [16,6 ; 24,5]) dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe osimertinib (IC95% [38,8 ; non estimable (NE)]).

Dans le groupe osimertinib, la majorité des récurrences (17/26 soit 65,4% des récurrences) était locale ou loco-régionale uniquement, tandis que dans le groupe placebo, la majorité des récurrences (81/129 soit 62,8% des récurrences) était métastatique.

Parmi les critères secondaires hiérarchisés :

- la survie sans maladie dans la population totale (stades IB-IIIa) : 37 récurrences ou décès (10,9%) ont été observés chez les patients du groupe osimertinib et 159 (46,4%) chez les patients du groupe placebo soit une réduction de 35,5% en faveur de l'osimertinib : HR= 0,20 ; IC99,12% [0,14 ; 0,30], $p < 0,0001$. La médiane de survie sans maladie était de 27,5 mois (IC95% [22,0 ; 35,0]) dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe osimertinib (IC95% [NE ; NE]).

- survie globale chez les patients atteints d'un CBNPC de stades II et IIIa : La médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. **La supériorité de l'osimertinib dans la population des patients de stade II-IIIa n'ayant pas été démontrée, la procédure d'analyse hiérarchisée descendante a été arrêtée.**

► Tolérance

La proportion de patients ayant eu un EI de grade ≥ 3 a été de 20,2% et de 13,4% respectivement dans les groupes osimertinib et placebo. La proportion de patients ayant eu un EI de grade ≥ 3 considéré lié au traitement a été de 9,5% et de 2,3% respectivement dans les groupes osimertinib et placebo. Dans le groupe osimertinib, ces EI de grade ≥ 3 considérés liés au traitement observés chez au moins 2 patients étaient la diarrhée (6 patients, 1,8%), les stomatites (5 patients, 1,5%), les périonyxis, un allongement de l'intervalle QT (3 patients chacun, 0,9%) et des diminutions de l'appétit (2 patients, 0,6%).

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 16,0% dans le groupe osimertinib et de 12,2% dans le groupe placebo. Les EI graves les plus fréquents ont été les pneumonies observées à une fréquence similaire dans les deux groupes (osimertinib = 5 patients, placebo = 4 patients).

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 11% dans le groupe osimertinib et de 2,9% dans le groupe placebo. Dans le groupe osimertinib, les plus fréquents étaient les pneumopathies interstitielles (2,4%) et la diminution de l'appétit (0,9%).

► Discussion

Au total, dans l'étude randomisée ADAURA, en double issu, la supériorité de l'osimertinib par rapport au placebo en tant que traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) a été démontrée dans l'indication revendiquée avec une réduction du risque de récurrence de la maladie ou de décès chez les patients de stades II-IIIa (critère de jugement principal : réduction de 43,7%) et dans la population totale stades IB-IIIa (critère secondaire de jugement hiérarchisé : réduction de 35,5%) par rapport au placebo. Néanmoins, la portée de ces résultats est limitée par l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (données immatures avec 25 décès lors de l'analyse principale). Le bénéfice sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

Il convient de souligner que d'autres études cliniques randomisées évaluant des ITK anti-EGFR (gefitinib, erlotinib) en tant que traitement adjuvant (n'ayant pas encore été évalués par la CT), après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade II – IIIa avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ont démontré un gain en survie sans maladie sans démontrer un gain en survie globale^{11,12}.

De ce fait, à l'heure actuelle on ne dispose pas d'éléments permettant de considérer qu'une réduction du risque de récurrence de la maladie ou de décès serait un critère de substitution de la survie globale.

Par ailleurs certaines limites méthodologiques ont été relevées notamment :

- une proportion non négligeable de déviations majeures au protocole [(28,6%) dans le groupe osimertinib et 87 (25,4%) patients dans le groupe placebo],
- l'analyse principale est une analyse intermédiaire non prévue au protocole faisant suite aux recommandations de l'IDMC après une analyse de futilité (des ajustements au protocole ont été réalisés pour tenir compte de ces analyses supplémentaires),
- seuls les patients avec un statut ECOG 0 ou 1 ont été inclus, ce qui limite la transposabilité des résultats à la population plus large couverte par l'indication AMM de ce médicament,
- les critères d'inclusion de l'étude ADAURA permettaient aux patients de stade IB de recevoir une chimiothérapie adjuvante alors que les recommandations françaises ne la préconisent pas (57/682 soit 8,5% des patients) et à l'inverse ils permettaient à des patients de stade II-IIIa de ne pas recevoir une chimiothérapie adjuvante après résection, alors même que celle-ci est préconisée (114/682 soit 16,5% des patients). La transposabilité des résultats de l'étude chez ces patients n'est pas assurée.

Enfin, il convient de prendre en compte :

- le profil de toxicité de l'osimertinib marqué par la pneumopathie interstitielle, la pneumonie, les troubles cardiaques et les troubles de la peau et du tissu sous-cutané
- la proportion de patients avec un arrêt de traitement, avec des EI graves et de grades ≥ 3 a été plus élevée dans le groupe osimertinib
- les données sont limitées sur l'efficacité d'un re-traitement par osimertinib chez des patients en cas de récurrence, après un traitement adjuvant par osimertinib et sur l'efficacité à long terme comme le précise le RCP : « Une durée de traitement supérieure à 3 ans n'a pas été étudiée ».

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, TAGRISSO (osimertinib) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié pour les patients ayant bénéficié de la résection chirurgicale et de la chimiothérapie adjuvante si indiquée en raison de son efficacité sur la morbidité, en termes de survie sans récurrence. Cependant, son impact supplémentaire sur la survie globale ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

¹¹ Zhong WZ et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021 Mar 1;39(7):713-722

¹² Kelly K et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2015 Dec 1;33(34):4007-14.

07.6 Programme d'études

Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande, mesures demandées en post-autorisation :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Études de sécurité post-autorisation	Afin d'évaluer davantage l'efficacité de Tagrisso en monothérapie pour le traitement adjuvant après résection tumorale complète chez les patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) de stade IB-IIIA dont les tumeurs ont une croissance épidermique des délétions de l'exon 19 du récepteur du facteur (EGFR) ou des mutations de substitution de l'exon 21 (L858R), le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats finaux de l'étude ADAURA.	Q2 2024

A l'initiative du laboratoire :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
THASSOS Etude internationale rétrospective observationnelle (Etats-Unis, Canada, Taiwan, Corée du Sud, France, Royaume-Uni, Allemagne). A l'initiative du laboratoire.	Déterminer la prévalence des mutations activatrices de l'EGFR chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC) de stade précoce (I, II, III). Décrire la survie des patients, leur prise en charge, les habitudes de recherche de mutations et leurs caractéristiques.	Recueil de données en cours Résultats attendus Q1 2022

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement des patients aux stades IB-IIIA pour lesquels la tumeur est résécable repose sur des recommandations françaises référentiel Auvergne Rhône-Alpes¹³ (AURA) et internationales (ESMO¹⁴, NCCN¹⁵). Aucune thérapie ciblée n'est à ce jour disponible en pratique clinique courante, dans le traitement adjuvant, pour les patients ayant des mutations EGFR à ces stades de la maladie.

Pour les stades I et II résécables :

- Une chirurgie d'exérèse complète anatomique, comportant un curage ganglionnaire complet est recommandée. Une chimiothérapie néoadjuvante peut être proposée chez certains patients après avis d'une RCP. Pour les stades II une chimiothérapie adjuvante (cisplatine et vinorelbine) est recommandée chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir. La chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée pour les stades I post-opératoires.

¹³ Couraud S, Westeel V., Ranchon F, Toffart AC, Souquet PJ. et le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Référentiel sur le cancer bronchique non à petites-cellules: actualisation 2021. ARISTOT 2021. Accessible à l'adresse : http://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/1_CBNPC_2021_V2DEF.pdf.

¹⁴ Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et col. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017;2 (suppl 4): iv1–iv21

¹⁵ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. Version 4.2021- 03 mars 2021. Accessible à l'adresse: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

Pour les Stades IIIA résécables chez des patients médicalement opérables, deux options thérapeutiques :

- une chirurgie de résection, précédée de 2 à 4 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine, si l'état général du patient le permet et en l'absence de contre-indication.
- une chirurgie de résection suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine pendant 4 cycles chez les patients en état physique et physiologique de la recevoir.

En cas de résection incomplète, une association chimio-radiothérapie post-opératoire peut être discutée.

Place de TAGRISSO (osimertinib) dans la stratégie thérapeutique :

TAGRISSO (osimertinib) est un traitement adjuvant après résection tumorale complète et d'une chimiothérapie adjuvante si indiquée chez les adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R). **La Commission souligne qu'en situation adjuvante, les patients doivent être traités jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable et qu'une durée de traitement supérieure à 3 ans n'a pas été étudiée.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité TAGRISSO (osimertinib) entre dans le cadre d'un traitement spécifique du CBNPC à visée curative.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important et non déterminé dans les autres situations cliniques adjuvantes.
- Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques en situation adjuvante après résection et après chimiothérapie adjuvante si indiquée.
- TAGRISSO (osimertinib) est un traitement de 1^{ère} 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 10-15%),
- du besoin médical qui est considéré non couvert pour les patients ayant eu une résection suivie d'une chimiothérapie adjuvante,
- de la réponse partielle au besoin identifiée apportée par l'osimertinib du fait de sa supériorité démontrée par rapport au placebo sur la survie sans récurrence mais sans impact démontré à ce jour sur la mortalité (données immatures) ni sur la qualité de vie (absence de donnée à valeur démonstrative) et tenant compte de sa toxicité,

- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,
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** uniquement en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète et après chimiothérapie adjuvante si indiquée des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R).
- **Insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations adjuvantes.

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 **uniquement** en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète et après chimiothérapie adjuvante si indiquée des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R).

► Taux de remboursement proposé : 100 %

La Commission donne un **avis défavorable** 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 les autres situations adjuvantes.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission :

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité de l'osimertinib par rapport au placebo dans une étude de phase III, en double insu en termes de survie sans maladie avec une réduction significative :
 - chez les patients de stade II-IIIa (critère de jugement principal), HR=0,17 ; IC99,06%[0,11 ; 0,26] ; p < 0,0001) et
 - chez les patients de stade IB-IIIa (population totale, critère de jugement secondaire hiérarchisé), HR= 0,20 ; IC99,12% [0,14 ; 0,30] ; p < 0,0001),

et malgré :

- l'immaturité des données de survie globale pour conclure à un avantage de TAGRISSO (osimertinib) par rapport au placebo sur ce critère de jugement
- le surcroît de toxicité par rapport au placebo avec notamment plus d'événements indésirables de grades ≥ 3 (20,2% versus 13,4%) ou ayant conduit à l'arrêt du traitement (11% versus 2,9%),
- l'absence de données de qualité de vie à valeur démonstrative,

La Commission considère que TAGRISSO (osimertinib), en traitement adjuvant, apporte une **amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle du CBNPC de stade IB-IIIa avec mutations activatrices de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) après résection tumorale complète et chimiothérapie adjuvante si indiquée.**

► Dans le périmètre non retenu au remboursement (autres situations adjuvantes) : sans objet.

09.3 Population cible

► Dans le périmètre de remboursement retenu par la Commission :

La population cible de TAGRISSO (osimertinib) est constituée des adultes atteints d'un CBNPC avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) après résection tumorale complète et chimiothérapie adjuvante si indiquée.

Le dernier rapport de l'INCa¹⁶, fondé sur les registres des cancers du réseau FRANCIM, a estimé à 46 363 le nombre de nouveaux patients diagnostiqués avec un cancer bronchique en France en 2018.

Parmi eux, environ 85%^{17,18} sont des cancers non à petites cellules (cohorte française de cancers pulmonaires KBP suivie en 2000) soit 39 408 nouveaux cas par an.

Selon les données observées d'une autre cohorte (968 cas), au moment du diagnostic, 26,2% des patients sont à un stade précoce (Ib à IIIa)¹⁹ :

- 4,2% sont diagnostiqués au stade Ib, soit 1 655 patients,
- 8,0% sont diagnostiqués au stade II, soit 3 152 patients,
- 14,0% sont diagnostiqués au stade IIIA, soit 5 517 patients.

Au total, **10 324 patients par an** diagnostiqués à un stade localisé (Ib à IIIA), sont susceptibles de bénéficier d'une résection tumorale complète.

En l'absence de données épidémiologiques sur la proportion de patients ayant bénéficié d'une résection tumorale complète, suivie d'une chimiothérapie si indiquée, ce nombre de patients ne peut être déterminé.

En considérant que la présence d'une mutation activatrice de l'EGFR est retrouvée en France dans environ 10-15%²⁰ des cas de CBNPC, la population cible incidente éligible à TAGRISSO (osimertinib) en traitement adjuvant peut être estimée à **1 032 patients par an**.

► Dans le périmètre non retenu au remboursement (autres situations adjuvantes) : sans objet.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de survie globale de l'étude ADAURA (résultats attendus pour 2023).

Elle réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

¹⁶ 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. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. <http://www.santepubliquefrance.fr/> (consulté le 22 décembre 2020).

¹⁷ F. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Benichou-Flurin M, et al. Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux français. Etude KBP-2000-CPHG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux (CPHG). Rev Mal Respir 2002; 19:727-34.

¹⁸ INCa. Recommandations professionnelles. Cancer du poumon : Prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules. Septembre 2010.

¹⁹ Dayen C, Debieuvre D, Molinier O et col. New insights into stage and prognosis in small cell lung cancer: an analysis of 968 cases. J Thorac Dis 2017;9(12):5101-5111

²⁰ Institut National du Cancer (INCa). Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /État des lieux et enjeux. e-cancer.fr

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 02/07/2021 Date d'examen : 01/12/2021 Date d'audition du laboratoire : 19/01/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	TAGRISSO 40 mg, comprimés pelliculés 30 plaquettes aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 300 476 4 4) TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés 30 plaquettes aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 300 476 5 1)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	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 1ère ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR 21/05/2021 : Extension d'indication dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IB – IIIA avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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
Code ATC	TAGRISSO (Osimertinib): L01EB04

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire