



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1 décembre 2021

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. Examen extension d'indication : TAGRISSO 40 - 80 mg (osimertinib (mésilate d')) (CT-19357), ASTRAZENECA

M. le Pr COCHAT, Président.- Comme je vous le disais tout à l'heure, je ne pourrai pas rester avec vous cet après-midi. J'ai un impératif au collège à 14 heures 45 où je dois intervenir.

On va faire le dossier TAGRISSO avant, ce sera parfait. Nous n'avons pas d'expert externe, je vous laisse la parole.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je finis de faire rentrer les membres qui se connectent et j'annonce qu'il n'y a pas de déport sur ce dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription de TAGRISSO, Osimertinib, comprimé pédiculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des collectivités agréées à usage des collectivités dans l'extension de l'indication suivante : « TAGRISSO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de stade IB-IIIa avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21. »

Ce traitement TAGRISSO était précédemment disponible dans cette application, dans le cadre d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM. L'indication était 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 avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 et présentant un score ECOG 0 ou 1. »

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR III par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle du CBNPC de stade 1B à IIIa avec une mutation activatrice de l'EGFR après résection tumorale complète, ainsi qu'une demande d'ISP.

La demande de laboratoire repose sur l'étude de phase III ADAURA randomisée en double insu en deux 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 de stade IB, II et IIIa ayant bénéficié d'une résection chirurgicale complète, suivie ou non d'une chimiothérapie post-opératoire.

Les rapporteurs de ce dossier sont les Docteurs Basse, Chevret et Kouzan. Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Serge n'est pas là. Je pense que c'est Clémence qui a récupéré son rapport.

M^{me} le Dr BASSE.- Tout à fait. Serge avait fait son rapport et finalement, on est à peu près d'accord pour la conclusion. Je vais refaire un point sur le TAGRISSO et ses indications.

Tout d'abord, le cancer broncho-pulmonaire est une maladie grave et rare, souvent diagnostiquée au stade métastatique et de mauvais pronostic. Seulement, là, on s'intéresse aux patients qui ont un stade localisé, qui ont pu être opérés et chez qui a été proposée une chimiothérapie adjuvante.

Je rappelle que dans le cancer broncho-pulmonaire, chez 15 % des patients, les patients qui n'ont pas de cancer à petites cellules donc ceux qui ont des cancers non à petites cellules, les plus fréquents, on retrouve une mutation de l'EGFR chez environ 15 % de ces patients, les mutations communes étant des lésions de l'exon 19 ou une mutation qui s'appelle L858R de l'exon 21. Ces patients ont aujourd'hui accès au TAGRISSO Osimertinib en première ligne métastatique. Jusqu'à présent, les thérapies ciblées ne sont pas proposées dans les stades localisés.

Le TAGRISSO, qu'est-ce que c'est ? C'est un TKI, un inhibiteur de tyrosine kinase qui va bloquer l'activation de l'EGFR qui est suractivé chez ces patients avec cette mutation et qui va permettre un très bon contrôle tumoral au stade métastatique jusqu'à présent.

Le TAGRISSO a différentes AMM. Au départ, il était indiqué en deuxième ligne après échec d'un TKI de première et deuxième générations, lorsqu'il y avait une mutation de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase de première et deuxième générations, c'était en 2016. Ensuite, le TAGRISSO s'est positionné en première ligne métastatique. Il a pris le dessus par rapport aux autres inhibiteurs de tyrosine kinase qui étaient antérieurement développés, car il avait montré, grâce à l'essai FLAURA, un bénéfice en survie globale comparativement aux autres TKI de première et deuxième générations, mais on est toujours au stade métastatique.

Le dossier auquel on s'intéresse aujourd'hui concerne le TAGRISSO au stade localisé des patients qui ont été opérés d'un stade IB à IIIA. Le TAGRISSO a une AMM pour une durée de trois ans, qu'il ait eu ou non une chimiothérapie adjuvante. Ce sont les résultats de l'essai ADAURA.

Je tiens à préciser qu'il s'agissait, dans l'essai ADAURA, du stade de la septième classification TNM. Je l'ai mis à la fin de la présentation. Cela change un peu les choses. Il faut savoir que la septième classification n'est plus utilisée. Nous utilisons aujourd'hui la huitième classification. Il faut savoir qu'en passant de la septième à la huitième, l'essai ADAURA a été fait avec la septième classification pour les stades tumoraux. On a tendance aujourd'hui à upgrader les patients qui étaient à la septième classification. Ils étaient à un stade 1B et ils deviennent à un stade IA dans la huitième. Ils passent au stade 2. Ceux qui étaient à un stade IIA deviennent un stade IB. Aujourd'hui, avec la nouvelle classification, on a tendance à upgrader les patients, donc ils recevront encore plus de chimiothérapies.

Je vous explique. L'indication de la chimiothérapie après avoir été opéré dans les stades IB à IIIA, si on peut opérer le patient, c'est lorsque la tumeur fait plus de quatre centimètres. Quand il a une atteinte ganglionnaire, on fait de la chimiothérapie. C'était juste pour vous dire qu'il y avait une histoire de stade et de différentes classifications entre le moment de l'essai ADAURA et aujourd'hui.

L'intérêt de la chimiothérapie adjuvante à base d'un doublet avec un sel de platine et principalement du Cisplatine a été prouvé par différents essais, notamment l'essai LACE, essai

collaboratif avec une analyse poolée rétrospective qui, depuis l'année 2008, nous confirme que la chimiothérapie adjuvante permet une réduction du risque de décès à cinq ans de 5 % chez ces patients opérés, qu'il y ait une mutation ou non de l'EGFR. Là-dedans, il y avait des patients qui avaient la mutation de l'EGFR et d'autres n'en avaient pas.

Ensuite, il y a l'essai japonais JIPANG que j'ai voulu citer dans mon rapport parce que cet essai cherchait à savoir si une chimiothérapie en adjuvant plus une autre faisait mieux. Est-ce que le Cisplatine-Pemetrexed faisait mieux que Cisplatine-Navelbine ? Ce n'est pas la question d'aujourd'hui, mais il y avait une analyse en sous-groupe avec des patients mutés EGFR qui avaient été opérés. Dans ces sous-groupes, on a des données de médiane de survie sans rechute chez les gens mutés EGFR qui ont été opérés avec chimiothérapie l'une ou l'autre. Ils avaient entre 18 mois de médiane de survie sans rechute versus 30. Cela donne des idées sur la survie sans rechute chez ces patients qui ont cette mutation.

Ensuite, un essai intéressant, c'est l'essai CTONG, essai récent, 2018, qui testait un adjuvant après la chirurgie quasiment chez les mêmes patients. C'étaient les stades II et IIIA. Le gefitinib est inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération, mais ce n'est plus la référence en première ligne métastatique aujourd'hui. Ils testaient le gefitinib en adjuvant versus la chimiothérapie, donc une comparaison directe du TKI après la chirurgie versus la chimiothérapie. Il y avait un bénéfice en survie sans progression en faveur du TKI, du géfitinib, mais ce bénéfice n'avait pas été prouvé en survie globale. Cela montre qu'après la chimiothérapie, proposer un TKI a déjà été pensé par la communauté, mais cela n'avait pas été validé dans les traitements habituels.

Le standard actuel chez les patients qui ont un cancer bronchique non à petites cellules avec une mutation de l'EGFR de stade IB à IIIA s'il y a une tumeur de plus de quatre centimètres et un envahissement ganglionnaire, ils reçoivent une chimiothérapie.

L'essai ADAURA nous apporte des éléments nouveaux. C'est un essai de phase 3 randomisé en aveugle multicentrique. Pas mal de patientes étaient asiatiques. Je rappelle que la population des patients qui ont une mutation de l'EGFR est, de façon prépondérante, des femmes jeunes asiatiques. Cela peut être du tout-venant, mais il y a une prédominance de cette population là. Le critère de jugement principal, c'était la survie sans récurrence parmi des stades II et IIIA. Les critères de jugement secondaire : la survie sans récurrence dans toute la population depuis le stade I1 à IIIA, la survie globale, la tolérance, la survie sans métastase cérébrale. Encore une fois, les cancers bronchiques non à petites cellules ont tendance à évoluer au niveau cérébral.

Les populations : dans les résultats, il y avait deux tiers de femmes, deux tiers de patients non-fumeurs, ce qui est représentatif de la population mutée EGFR que l'on voit en pratique clinique. Une grande partie de ces patients provenaient d'Asie.

Concernant les résultats, nous avons des résultats très encourageants et très enthousiasmants. Il s'agit d'une analyse intermédiaire qui a été faite après un suivi médian de 22,1 mois. Les patients avaient été opérés. Soit ils avaient de la chimiothérapie, soit pas chimiothérapie à la discrétion de l'investigateur. Ensuite, on leur proposait soit du placebo, soit de l'Osimertinib pendant trois ans, des comprimés tous les jours. La probabilité d'être en vie et sans maladie à deux ans était de 89,5 % dans le groupe des patients qui ont eu le

TAGRISSO, l'Osimertinib, versus 43,6 % dans le groupe qui a eu du placebo. Les populations étaient relativement comparables dans les deux groupes : 70 à 75 % des patients n'avaient jamais fumé, ce qui est souvent fréquent chez les patients chez qui on a une mutation.

Un point intéressant : qui a eu la chimiothérapie et qui n'en a pas eu vu que c'était à la discrétion de l'investigateur ? Je rappelle que nous sommes dans la septième classification TNM. Dans les stades IB, ceux qui ont eu du TAGRISSO ou ceux qui ont eu du placebo, à peu près un quart ont eu de la chimiothérapie, les trois quarts n'en ont pas eu. Concernant les stades II et IIIA, quand on arrive à une taille supérieure à quatre centimètres et un envahissement ganglionnaire, les trois quarts ont eu la chimiothérapie.

Cela me semble assez représentatif de ce que l'on voit en pratique. On sait que la chimiothérapie est utilisée surtout dans les stades II et IIIA. On sait que 10 %, 20 % des patients n'auront pas de chimiothérapie en post-opératoire à cause des complications opératoires, une cicatrice mal fermée, un risque infectieux. Cela arrive de ne pas faire systématiquement la chimiothérapie, même la plupart du temps, on fait la chimiothérapie adjuvante.

Concernant le critère de jugement principal qui est la médiane de survie sans maladie dans les stades II à IIIA, la médiane de survie n'était pas atteinte dans le groupe Osimertinib TAGRISSO versus 19,6 mois dans le groupe placebo et c'était significatif. La courbe de cette survie sans maladie était très enthousiasmante pour le groupe Osimertinib.

Concernant les critères de jugement secondaires dans la population générale, on prend les stades IB jusqu'à IIIA. On avait une médiane de survie sans maladie qui n'était pas atteinte dans le groupe Osimertinib et qui atteignait 27,5 mois dans le groupe placebo. Dans l'ensemble des sous-groupes, l'Osimertinib réduisait le risque relatif de récurrence. Parmi les patients de stade II, le taux de survie sans récurrence ou sans décès à deux ans était de 91 % dans le groupe expérimental versus 56 % dans le groupe placebo, donc des résultats encourageants. De même, dans les sous-groupes de stade IIIA, le taux de survie sans récurrence ou de décès à deux ans était de 88 % chez ceux qui avaient reçu de l'Osimertinib versus 32 % chez ceux qui recevaient du placebo.

Un résultat aussi intéressant pour les médecins en oncologie thoracique, c'est le sous-groupe des patients qui ont développé des métastases cérébrales. D'après les résultats de l'essai ADAURA, même si c'était un critère de jugement secondaire, le système nerveux central est envahi dans cet essai, chez 1,5 % des patients versus 9,9 % des patients qui ont eu du placebo. Il semblerait que l'Osimertinib en adjuvant après ou pas chimiothérapie adjuvante retarde ou diminue la survenue de métastases cérébrales comparativement au placebo.

Concernant la tolérance : l'Osimertinib est un TKI de l'EGFR. Les toxicités sont bien connues. On utilise ce médicament depuis longtemps. Ce sont des toxicités cutanées de type : acné, paronychie (le pourtour des ongles peut s'abîmer ; avec des traitements locaux, on arrive à gérer la situation), diarrhées (dans ce cas, il faut baisser la dose, mais pas de nouveaux signaux inattendus).

Pour conclure, c'est indéniable que cet essai semble bien mené. Il y a un bénéfice en termes de survie sans rechute, le critère de jugement principal, dans les stades II à IIIA quand on utilise du TAGRISSO versus du placebo, avec une médiane de survie sans rechute non atteinte dans

le groupe TAGRISSO versus 19,6 mois dans le groupe placebo. Une réduction relative significative du risque de récurrence. L'analyse en sous-groupes plaide en faveur d'une moindre apparition de métastases cérébrales. Cependant, ce sont des patients opérés chez qui on espère la guérison et chez qui on administre de la chimiothérapie adjuvante. Administrer du TAGRISSO pendant trois ans est un traitement long avec certaines toxicités, même si elles sont gérables, et nous n'avons pas aujourd'hui de résultat sur la survie globale. Chez les patients que l'on souhaite guérir, parce qu'opérés de leur cancer, c'est un critère important que nous n'avons pas aujourd'hui complètement évalué dans le dossier.

Pour moi, la chimiothérapie adjuvante est un traitement dont on ne peut pas se passer aujourd'hui chez ces patients. Ce sont des maladies agressives. Souvent, les patients mutés EGFR ont des rechutes et des progressions métastatiques souvent plus agressives que les autres patients. Faire de la chimiothérapie adjuvante chez ces patients lorsqu'elle est indiquée me semble important en tant que clinicienne. Il me semble difficile aujourd'hui de complètement remplacer la chimiothérapie par un TKI, surtout que nous n'avons pas d'essais qui montrent un bénéfice dans ce sens. Rajouter après la chimiothérapie du TAGRISSO pendant trois ans, sans une option thérapeutique enthousiasmante, nous n'avons pas de données de survie globale pour confirmer le tout à plus long terme.

Je rappelle la discussion que nous pouvons avoir.

La firme souhaite un intérêt de santé publique. Le fait de rajouter un comprimé tous les jours pendant trois ans, avec des toxicités relativement contrôlables mais tout de même présentes, je ne suis pas sûre que l'on puisse dire qu'il y a un intérêt de santé publique.

Le SMR important dans le contexte de la maladie et du risque de rechute me semblait approprié.

La vraie question à discuter, c'est plus l'ASMR, l'amélioration du service médical rendu. Certes, une amélioration de la survie sans récurrence, on peut en discuter. C'est enthousiasmant. On n'a pas de données de survie globale chez les patients qu'on souhaite guérir, chez qui c'est efficace et agressif en termes de traitement car ils sont localisés, opérés et on veut espérer les guérir.

Vous avez pu lire le rapport de Serge Kouzan. Il allait dans le même sens, il me semble.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Clémence. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- J'ai été sollicitée, je ne crois pas que Clémence l'ait dit, parce que l'essai a été arrêté de manière inattendue. Il devait durer plus longtemps, mais il n'y avait pas d'analyse intermédiaire prévue. Lors de la revue de février 2019, les données de tolérance et de safety par le DSNB, une analyse d'efficacité a été demandée. Ils se sont aperçus, en avril 2020 lors de la septième réunion du DSNB, qu'il y avait un effet positif, donc une perte de chance pour les malades du groupe placebo en termes de PFS.

Cela explique aussi pourquoi la présentation du dossier sur la survie, critère secondaire hiérarchisé qui apparaît après la PFS, est présentée dans le dossier comme étant « immature », même si j'irais plus loin que Clémence parce que dans les courbes de survie que

tu montrais, honnêtement, même si les données ne sont pas matures, pour l'instant, elles sont quand même extrêmement similaires.

La question que j'avais pour Clémence, est-ce qu'une telle différence en PFS alors que la survie est quasiment la même s'explique uniquement par les rechutes ? Cela veut dire que ces malades, une fois qu'ils ont rechuté, sont très bien récupérés. 60 % des malades qui ont rechuté dans le droit placebo ont reçu un inhibiteur de la tyrosine kinase. Cela veut dire qu'on récupère très bien ces patients. C'était ma première question pour Clémence par rapport à ce qu'elle vient de dire.

M^{me} le Dr BASSE.- Les patients qui ont eu le placebo n'ont pas eu le TKI de l'EGFR. A la rechute, on va leur proposer l'Osimertinib TAGRISSO. Les données de FLAURA, F comme *first, first line, first metastatic line*, qu'on introduit à ce moment-là, médiane de survie sans rechute est de 18 mois. C'est un médicament dont la médiane de survie sans progression est de 18 mois au stade métastatique. Les patients qui vont commencer le TAGRISSO à la rechute ont 10 mois devant eux sans progression, de bon contrôle. C'est ce qu'on estime en médiane. On arrive à les rattraper. Les TKI de l'EGFR, comme l'osimertinib, contrôlent bien la maladie pendant de nombreux mois, plus d'un an en général.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Ce n'était pas ma question. Quand tu regardes les courbes de survie par rapport au groupe de PFS, elles sont extrêmement différentes. Dans le bras placebo, ils rechutent, mais ils ne meurent pas. Cela veut dire que le fait qu'on les ait traités secondairement à leur rechute, on les a très bien rattrapés.

M^{me} le Dr BASSE.- C'est peut-être trop tôt pour savoir, à long terme, ce qui permettra de vivre le plus longtemps. En effet, on les rattrape avec des fameux TKI qui permettent de contrôler la maladie.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Par rapport à la demande de Clémence, quand est-ce qu'on aura des résultats ? Dans le dossier, il est dit qu'on les aurait *a priori* quand on aurait observé 94 décès et ils pensent que ce sera courant 2023. C'est ce que j'ai lu dans le rapport.

La deuxième chose que je voulais ajouter, je trouve que les modifications dans le protocole sont cohérentes avec cette (inaudible son 9 – 00 :23 :24) d'une différence plus grande que celle qu'ils escomptaient.

Par rapport aux recherches d'interactions dans les sous-groupes, ils ne font pas de recherche d'interactions. Ils font un *forest plot* sans avoir fait de tests d'interactions. Cela va toujours dans le même sens. Il n'y a pas de problème du fait que cela puisse être délétère dans un sous-groupe de patients, mais je trouve qu'on a une impression visuelle assez forte que le traitement agit d'autant plus que le stade est important. Il pourrait dépendre éventuellement également du type de mutation. Je voulais savoir est-ce que c'est réputé que le type de mutation est plus ou moins pronostic et peut jouer sur la réponse au traitement ?

M^{me} le Dr BASSE.- Non. Le TAGRISSO agit sur la délétion 19 et L858R de l'exon 21. Je n'avais pas la notion que cela fonctionnait plus dans une plus que l'autre car ce sont deux mutations de sensibilité. Il en existe des fréquentes. Il existe d'autres mutations de sensibilité rares, mais elles n'ont pas été incluses ici. Ce sont les deux mutations pour lesquelles le traitement a une

efficacité. Je n'avais pas la notion qu'une mutation était plus sensible que l'autre. Ce n'est pas ce que l'on voit. Je n'avais pas du tout cette notion-là.

Ton autre question ?

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- On a l'impression que L'effet est moindre dans les stades IB par exemple.

M^{me} le Dr BASSE.- C'est sûrement pour cela que le critère de jugement principal est la survie sans rechute des stades II jusqu'à IIIA, en excluant les stades IB, car on sait que dans les stades précoces, il y a moins de rechutes. Même chez les patients de stade IB, seuls 25 % ont eu de la chimiothérapie. Ce sont même des patients chez qui on peut se passer de la chimiothérapie.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- L'AMM inclut tout le monde.

M^{me} le Dr BASSE.- Oui.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- C'était ma remarque. Je me suis dit qu'on était plus à l'aise avec les stades II et IIIA qu'avec les stades IB, d'autant plus qu'il y a manifestement des différences sur la prise en charge concomitante de la chimiothérapie adjuvante dans ce protocole par rapport aux recommandations françaises. J'ai l'impression que les critères d'inclusion dans l'essai ADAURA permettaient aux patients de stade IB de recevoir une chimiothérapie adjuvante, alors qu'en France, il me semblait qu'on n'en donne pas. Inversement, les patients de stade II ou IIIA pouvaient ne pas en recevoir alors qu'en France, on leur en donne. C'était mon interrogation sur les traitements concomitants.

M^{me} le Dr BASSE.- J'ai l'impression que l'histoire des stades, c'est une histoire de septième et de huitième classifications. Je l'ai confusée comme cela. Il est vrai, en France, quand le patient a une tumeur qui fait tout jusqu'à quatre centimètres, on discute parfois de ne pas faire la chimiothérapie. Si la chirurgie a été un peu lourde, on pense que la chimiothérapie peut fatiguer le patient. Donc parfois, la taille limite, on peut dire que plus de quatre centimètres, on fait la chimiothérapie quand le ganglion envahit. Il me semble que la chimiothérapie est prescrite et recommandée dans les recommandations que l'on fait en France, plus de quatre centimètres, ganglion envahit, patient en bon état pour recevoir la chimiothérapie, on lui fait. Il y a des cas où on décide de ne pas faire la chimiothérapie car complications post-opératoires.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Je pense que c'est effectivement une démonstration claire sur la PFS. Je pense que sur la survie, les premiers signaux n'ont pas l'air d'aller dans le sens d'un bénéfice majeur. C'est mon pari. Il faut attendre 2023 pour avoir la réponse à cette question.

M^{me} le Dr BASSE.- Le pari est : le fait de repousser la rechute repousse-t-il d'autant le décès. C'est la question à laquelle on n'a pas de réponse, malgré une molécule très enthousiasmante.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y a une question de Jean-Pierre.

M. le Dr THIERRY, pour la HAS.- Vous avez utilisé trois termes différents : survie sans maladie, survie sans rechute et survie sans progression. Est-ce que c'est bien la même chose ? Quelle est la méthode ? Est-ce que c'est du RECIST ? Comment ils ont fait ?

M^{me} le Dr BASSE.- Oui, c'est du RECIST 1.1 pour voir la rechute. Comme ils étaient tous opérés, peut-être que ma langue a fourché, mais comme ils étaient opérés, ils n'avaient plus de maladie en place, donc c'est survie sans rechute.

Et après, si je parlais de survie sans progression, c'était peut-être pour les patients lorsque je parlais du TAGRISSO au stade métastatique où on regarde la survie sans progression, mais ce n'est pas la cohorte de patients dont on parle aujourd'hui.

M. le Dr THIERRY, pour la HAS.- Il y a donc deux critères : RECIST s'il y a des métastases et l'autre critère de suivi s'il n'y a pas de métastase, si c'est rechute.

M^{me} le Dr BASSE.- Apparition de lésions.

M. le Dr THIERRY, pour la HAS.- Méthodologiquement, vous avez vu à quel moment étaient faits les examens pour qu'il n'y ait pas de biais ?

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Cela se voit bien sur les courbes parce qu'elles ont vraiment une apparence en marche d'escalier. On voit bien que les examens pour rechercher ces rechutes ont été faits à des temps prédéterminés. Si vous regardez les courbes d'EFS, les marges d'escalier sont regroupées de manière discrète. C'est ce qu'on voit habituellement dans toutes ces études de cancérologie où la mesure de la progression se fait sur de l'imagerie. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

M. le Dr THIERRY, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Julien.

M. le Dr PERON, pour la HAS.- Merci. J'aurai deux questions. La première est plutôt pour Clémence. Dans ces essais adjuvants, le but en général est d'augmenter la proportion de guérison. J'ai été très marquée par les données de l'analyse de la population principale dans le bras placebo. On avait l'impression qu'il n'y avait pas de guérison, que tout le monde rechutait. Évidemment, le suivi n'est pas total, mais est-ce que c'était attendu dans cette population qui sont théoriquement des patients opérés en situation adjuvante ? La totalité ou la quasi-totalité des patients rechutent dans un délai relativement bref. C'est une question pour vérifier que la population correspond à ce qui est attendu.

Ma deuxième question est pour Sylvie et Clémence. Dans le document préparatoire, il était suggéré une tendance non significative et exploratoire vers un bénéfice en survie globale parce qu'il était précisé qu'il y avait un *hazard ratio* à 0,40. Ce n'est pas vrai du coup. Je n'avais pas vu les courbes. Les cours sont éloquentes. Merci.

M^{me} BASSE.- Donc pour moi, la question, Julien, c'était ?

M. le Dr PERON, pour la HAS.- Est-ce que c'était attendu, notamment dans les stades II à IIIA, je ne vais pas dire la totalité parce que suivi n'est pas fini, mais on a l'impression qu'on va vers une totalité de patients qui rechutent, ce qui est atypique dans un essai adjuvant.

M^{me} le Dr BASSE.- Ce qui est quand même fréquent dans le cancer broncho-pulmonaire, en effet, quand on opère les patients, on souhaite la guérison, mais ce sont des patients chez qui le taux de rechute est fréquent dans les deux à trois ans. La plupart des patients rechutent.

M. le D^r PERON, pour la HAS.- Donc ce n'est pas bizarre d'avoir 90 % de rechute.

M^{me} le Dr BASSE.- Non. C'est pour cela aussi que le TAGRISSO qui retarde la rechute est intéressant en oncologie thoracique chez les patients qui ont tendance à rechuter rapidement, malgré le fait d'avoir été opéré et d'avoir fait la chimiothérapie adjuvante.

M. le D^r PERON, pour la HAS.- OK. Du coup, il faudra faire attention au document préparatoire, qu'il ne soit pas réutilisé si le *hazard ratio* n'est pas à 0,40 pour la survie globale parce que c'est ce qui est indiqué.

Un chef de projet, pour la HAS.- Pour la survie globale, les données étaient très peu matures. Il y avait seulement un total de 25 patients qui étaient décédés et comme c'était un critère qui était dans la procédure hiérarchisée, dans les critères de jugement secondaire, ils ont juste calculé le *hazard ratio* qui a été indiqué, mais qui n'est pas exploitable.

M. le D^r PERON, pour la HAS.- 0,40 avec un intervalle de confiance tellement large que cela inclut tout.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui.

M. le D^r PERON, pour la HAS.- Donc, autant ne pas le mettre.

Un chef de projet, pour la HAS.- On peut effectivement le retirer, mais c'était clairement écrit que ce n'était pas démontré à l'étude.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y a une remarque de Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Lorsque j'ai vu le document préparatoire et les résultats sur la survie sans progression, la première impression, compte tenu de la différence très importante et comme ça dit la chef de projet, était très enthousiasmante. Après, je me suis posé la question de savoir quel bénéfice on attend en adjuvant et je me suis rendu compte qu'on n'était pas dans une étude, si on veut être pragmatique, médicament contre placebo, mais traitement immédiat contre traitement différé. Sylvie l'a dit. Dans ce cas de figure, quel est le vrai bénéfice d'un traitement pour lequel on n'a pas de résultat en survie globale ? Est-ce qu'il n'est pas urgent de différer notre avis ? Parce que vient de sortir dans le cancer du côlon métastatique opéré, une étude attendue depuis longtemps qui compare chimiothérapie adjuvante versus pas de chimiothérapie adjuvante qui montre, là encore, des bénéfices très importants en survie sans récurrence et pas de bénéfice en survie globale. Et finalement, la conclusion de la plupart des observateurs, c'est plutôt contre le traitement plutôt qu'en faveur du traitement. Voilà mes petites remarques.

M^{me} le Dr BASSE.- Si on utilise demain le TAGRISSO en adjuvant après la chimiothérapie en post-opératoire, quel traitement fera-t-on à la rechute métastatique ? Il y a des nouveaux anti-EGFR qui sont en train d'être développés, mais c'est une vraie question.

M^{me} SCHWAGER.- Pierre, je sais que Serge n'est pas là, mais est-ce que tu veux qu'on lise la conclusion de ce qu'il propose.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Monsieur le chef de projet, est-ce que vous pourriez le faire ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans son rapport, il indiquait : « De mon point de vue le SMR est bien sûr important, un ASMR IV prend en compte l'amélioration de la survie sans maladie. L'ASMR III sera justifiée quand il y aura, dans deux, trois ans, une preuve d'impact sur la survie globale. »

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vais vous lire le Bureau. On a une conclusion, un petit peu longue. On ne proposait pas d'ISP, un SMR important et une ASMR IV en précisant bien l'indication : « Traitement adjuvant après réduction tumorale complète et chimiothérapie adjuvante si indiqué des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules de stade IB à IIIA avec mutation activatrice du récepteur du facteur de croissance épidermique par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21. »

Cela me paraît en accord avec ce que tu as dit et ce qu'a dit Serge.

Un chef de projet, pour la HAS.- Et réévaluation lorsque l'on a des résultats en survie globale.

M. le Pr COCHAT, Président.- Si on peut préciser pour rejoindre la discussion de ce matin, Sylvie, on veut des données de survie globale.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- En 2023.

M^{me} KONE, pour la SEM.- J'avais quand même une question pour Sylvie. Vu l'analyse intermédiaire qui a été faite, les résultats de l'OS seront exploratoires ou ce seront des résultats robustes sur lesquels on pourra conclure ?

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Pourquoi ce serait exploratoire ?

M^{me} KONE, pour la SEM.- Parce qu'elle a été considérée comme l'analyse principale quand ils ont arrêté.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- On ne peut pas dire qu'une analyse non mature est principale, cela me semble absurde. Pour moi, l'analyse qui sera réalisée sur les 94 décès, sur la survie, elle est principale, quitte à s'assurer du contrôle du risque d'erreur alpha suite à l'analyse répétée. Ils l'ont déjà fait. Je ne l'ai pas dit, mais ils ont fait un plan de contrôle du risque alpha selon O'Brien et Fleming du fait des analyses intermédiaires qui ont été faites. Je pense qu'ils en tiendront compte aussi dans la survie. Pour moi, pas de problème. Au contraire, c'est important d'avoir ces résultats.

M. le Dr BLONDON, pour la HAS.- Je reprends la parole un instant parce que si on demande des résultats complémentaires, notamment en survie globale, il faut savoir ce qu'on va en faire. Est-ce qu'on aura, j'allais dire le courage, mais est-ce qu'on prendrait la décision de revenir sur notre décision de SMR favorable si jamais il n'y avait pas de bénéfice en survie globale à la maturité des résultats ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, on la prendra si elle est à prendre, mais on en reparlera et on revotera sur ce point, c'est sûr. Je pense que si on décide maintenant de le faire et que c'est conditionnel.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Est-ce que (son 10 - inaudible 00 :07 :53) des résultats favorables en PFS et négatifs en survie, qu'est-ce qu'on voterait ? C'est cela ma question.

M^{me} le Dr BASSE.- Peut-être une ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Même si la survie globale n'est pas améliorée, on a quand même une amélioration de la qualité de vie pendant la période dont on dispose actuellement. On ne peut pas négliger cet aspect-là.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Cela n'a pas été mesuré ?

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- C'est indirect. C'est implicite sur le fait qu'ils n'ont pas rejeté, c'est ça ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y avait aussi des données de qualités de vie que je ne vous ai pas présentées.

M. le Pr COCHAT, Président.- La courbe que la cheffe de projet nous a montrée est parlante, je trouve.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a l'exposition aux effets indésirables du médicament aussi.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai.

M. le D^r PERON, pour la HAS.- A la rechute, si le traitement est systématiquement le traitement qu'on évalue ici, qui est également oral et qui marche à tous les coups, la notion de bénéfice en qualité de vie est discutable.

M^{me} le Dr BASSE.- Je parle de données qu'on n'a pas. Il y a d'autres détails en cours de développement. Je ne dis pas qu'ils feront mieux, peut-être pas, mais peut-être que cela changera dans deux ans.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je crois qu'il faut absolument le revoir en 2023 avec la survie globale. Cela me paraît indispensable. Je vous propose de voter sur la base de ce que je vous suggèrerais de la part du Bureau. Dans la population que je vous ai définie, pas d'ISP, SMR important et ASMR IV pour ceux qui ont une résection tumorale complète et une chimiothérapie adjuvante si indiquée.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il y a donc un vote en miroir ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y a un vote en miroir pour les autres.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 21 voix pour une absence d'ISP, une abstention, 21 voix pour un SMR important, une abstention, cinq voix pour une ASMR V, 16 voix pour une ASMR IV et une abstention, 21 voix pour un SMR insuffisant, donc en miroir et une abstention.

Dans le périmètre restreint, pas d'ISP, SMR important, ASMR IV et en miroir SMR insuffisant.

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