



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 janvier 2022

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. TAGRISSO – Audition – Extension d’indication

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Le laboratoire est dans la salle d’attente. Je les fais entrer. Pour ce dossier, tous les membres présents peuvent assister aux débats et au vote.

(Aymeric Tetafort, Nicolas Ozan et Maurice Perol rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames d’ASTRAZENECA. Merci de vous joindre à nous et désolé pour ce retard. Nous allons d’abord présenter le dossier TAGRISSO par notre chef de projet. Nous vous laisserons ensuite la parole pour quinze minutes au maximum. Ensuite, nous pourrions échanger.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Le laboratoire ASTRAZENECA sollicite une audition suite à l’avis de la CT du 15 décembre concernant la demande d’inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités de la spécialité TAGRISSO dans l’indication de traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d’un cancer bronchique non à petites cellules de stade IB-IIIa avec mutation activatrice du récepteur du facteur de croissance épidermique par délétion de l’exon 19 ou substitution de l’exon 21.

Dans l’avis du 15 décembre, la CT a estimé que le service médical rendu de TAGRISSO était 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 de stade IB-IIIa avec mutation activatrice du récepteur du facteur de croissance épidermique par délétion de l’exon 19 ou substitution de l’exon 21. Le SMR était insuffisant pour justifier d’une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations adjuvantes.

Dans le périmètre de remboursement retenu et compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l’osimertinib par rapport au placebo dans une étude de phase 3 randomisée en double insu, en termes de survie sans maladie avec une réduction significative :
 - chez les patients de stade II-IIIa avec un odd ratio de 0,17,
 - et chez les patients de stade IB-IIIa avec un odd ratio de 0,20 ;
- malgré :
 - l’immaturité 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’évènements indésirables de grade 3 (avec 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 CT a estimé que TAGRISSO en traitement adjuvant apportait une amélioration du service médical rendu mineure, donc une ASMR IV, par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle du CBNPC de stade IB-IIIa avec mutation activatrice de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 après résection tumorale complète et chimiothérapie adjuvante si indiquée.

La commission avait également souhaité être destinataire des résultats finaux de survie globale de l'étude ADAURA. Les résultats sont attendus pour 2023 et elle réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toute nouvelle donnée disponible dans un délai maximum de trois ans à compter de la date de cet avis.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Nous vous donnons la parole.

Aymeric Tetafort.- Merci pour cette synthèse. Je me permets de me présenter, je suis Aymeric Tetafort, Directeur accès au marché oncologie chez ASTRAZENECA France et je suis accompagné de mon collègue Nicolas Ozan, Directeur médical oncologie chez ASTRAZENECA France. Nous avons aussi avec nous le Docteur Maurice Perol, que je vais laisser se présenter brièvement.

Maurice Perol.- Bonjour, je suis Maurice Perol, je suis en charge de l'oncologie thoracique au centre régional de lutte contre le cancer Léon Bérard à Lyon, où nous voyons environ 400 nouveaux malades par an atteints de cancer du poumon.

Aymeric Tetafort.- Comme l'a rappelé le chef de projet, nous avons sollicité cette audition pour revenir sur l'évaluation qui a été faite par la commission de transparence le 15 décembre dernier concernant notre spécialité, TAGRISSO, osimertinib en traitement adjuvant cette fois-ci dans le cancer du poumon non à petites cellules chez les patients présentant une mutation EGFR, ayant subi une résection tumorale complète suivie d'une chimiothérapie si indiquée.

Concernant ce dernier point, nous avons également fait un commentaire écrit à ce propos pour faciliter la compréhension de tous. Nous pourrions en discuter à la fin de cette présentation si vous le désirez.

À la suite de cette évaluation, la commission de transparence a considéré un niveau d'ASMR mineur par rapport à la prise en charge actuelle, et c'est sur ce dernier point qu'ASTRAZENECA souhaiterait revenir aujourd'hui.

En effet, ASTRAZENECA souhaiterait revenir sur ce dernier point en s'appuyant tout d'abord sur l'objectif thérapeutique des traitements en situation adjuvante en oncologie solide, puis revenir sur le bénéfice clinique démontré par TAGRISSO dans une étude de phase 3, ADAURA, en traitement adjuvant sur la base d'une réduction de la survie sans maladie, critère de jugement considéré comme cliniquement pertinent à ce stade de maladie et considéré comme tel par la commission de transparence dans des situations analogues. À la lumière de ces résultats et de cette présentation, ASTRAZENECA souhaiterait solliciter que le niveau d'amélioration du service médical rendu soit considéré comme modéré par rapport à la prise en charge actuelle.

Je vais maintenant laisser la parole à mon collègue Nicolas Ozan, qui va revenir sur l'objectif thérapeutique d'un traitement adjuvant en tumeur solide.

Nicolas Ozan.- Merci, Aymeric. Bonjour à tous. Nous voyons sur cette slide l'objectif et le bénéfice attendu d'un traitement adjuvant lorsqu'il est indiqué après une résection complète de la maladie. On sait effectivement que la chirurgie dans la prise en charge de la maladie cancéreuse solide est déterminante pour le pronostic, mais aussi pour la stratégie thérapeutique à venir. Lorsque la résection complète est impossible, le but des traitements est alors de prolonger la survie du malade, on est donc sur la survie sans progression, en essayant de prévenir la progression de la maladie qui malheureusement est installée.

Lorsque la résection complète est obtenue, le patient est alors considéré sans maladie et l'objectif du traitement adjuvant, alors, est de maintenir cet état sain en prévenant le risque de récurrence, c'est-à-dire de retour de la maladie. Nous sommes vraiment là, comme cela a été présenté par le chef de projet, sur une indication de traitement adjuvant après résection complète.

Sur la slide suivante, nous retrouvons cet objectif d'éviter le retour de la maladie dans la définition que l'INCa donne du traitement adjuvant. Aussi, compte tenu de l'objectif thérapeutique d'un traitement adjuvant, la survie sans maladie est le critère de jugement pertinent aujourd'hui reconnu et permettant d'en évaluer le bénéfice attendu.

Je vais maintenant laisser la parole au Docteur Maurice Perol afin qu'il puisse, par son expertise, mettre en perspective ces objectifs thérapeutiques dans le cadre du traitement du cancer bronchique avec mutation de l'EGFR par TAGRISSO.

Maurice Perol.- Merci. Cette audition concerne une forme très particulière de cancer du poumon non à petites cellules qui dépend d'une mutation de l'EGFR. Historiquement, c'est la première démonstration du phénomène d'addiction oncogénique dans les cancers du poumon, ce qui signifie que l'oncogénèse dépend d'une altération génétique unique qui survient dans le gène de l'EGFR et qui conduit la cellule à synthétiser une protéine EGFR perpétuellement active qui ainsi drive la croissance tumorale par la division et la survie des cellules cancéreuses.

C'est pour cette raison que le blocage thérapeutique de cette protéine par les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR, les TKI, modifie l'histoire naturelle de la maladie au stade avancé en améliorant significativement la survie des patients, comme vous le voyez sur la courbe à gauche de la diapositive qui est issue de données de vie réelle, dès lors que ces patients bénéficient d'un traitement par inhibiteur de l'EGFR.

Parmi les inhibiteurs de l'EGFR, l'osimertinib ou TAGRISSO est un inhibiteur dit de troisième génération, qui est plus spécifique de la forme mutée de la protéine EGFR par rapport à sa forme sauvage, ce qui permet une meilleure tolérance. Il est actif sur la mutation de résistance principale aux inhibiteurs de générations plus anciennes et il est doté d'une meilleure pénétration cérébrale.

Comme vous pouvez le voir sur la courbe à droite qui est issue de l'essai FLAURA, l'osimertinib a montré, dans les formes avancées, sa supériorité par rapport aux inhibiteurs de première

génération, non seulement en termes de survie sans progression mais aussi en termes de survie globale, montrant qu'il était ainsi capable de modifier de manière encore plus importante l'histoire naturelle de la maladie au stade avancé.

Cet impact de l'osimertinib sur l'histoire naturelle de la maladie à un stade avancé rendait assez logique son évaluation dans les formes plus précoces, en situation adjuvante, c'est-à-dire après résection chirurgicale complète. En effet, les données antérieures dont on dispose sur l'évolution des formes opérées avec une mutation d'EGFR montrent, comme d'ailleurs dans les autres formes de cancer pulmonaire non à petites cellules, un taux de rechute important, avec une prédominance de rechutes métastatiques et une fréquence qui semble accrue pour les métastases cérébrales.

Ceci justifiait l'ambition d'essayer de modifier, par l'osimertinib, l'histoire naturelle de cette forme particulière de cancer du poumon, mais cette fois-ci à un stade plus précoce. Ces données expliquent en fait la genèse de cet essai ADAURA dont vous connaissez le design, qui compare dans des stades allant du stade IB au stade IIIA, l'osimertinib donné pendant trois ans à un placebo, ceci après une chimiothérapie adjuvante qui est théoriquement indiquée dans ces stades, mais si les investigateurs la jugeaient possible.

En effet, la fréquence de la chimiothérapie adjuvante et sa répartition selon les stades sont, dans cet essai, très comparables à ce que l'on voit habituellement car après chirurgie thoracique, certains patients sont jugés inaptes à recevoir une chimiothérapie à base de cisplatine du fait d'une récupération insuffisante de la chirurgie, de leur âge ou de comorbidités. Le critère principal de jugement était donc la DFS, la survie sans maladie, dans les stades II et IIIA.

Sur la diapositive suivante, ces courbes montrent le résultat pour le critère principal de jugement, la DFS dans les stades 2 et 3 à gauche, et puis la DFS dans la population globale de l'essai en rajoutant les stades 1B, qui était le premier critère de secondaire analysé hiérarchiquement.

J'attire tout d'abord votre attention sur la courbe du bras placebo, la courbe jaune, qui reflète en fait le devenir de ces patients opérés avec un standard thérapeutique qui était celui avant l'essai ADAURA. Cette courbe montre vraiment la fréquence très importante des rechutes pour ces patients opérés, avec, dans les stades II-III A, plus de la moitié des patients ayant rechuté dans les deux ans et seulement 28 % des patients en vie et indemnes de rechute à 3 ans.

L'impact clinique et fonctionnel, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une récurrence cérébrale qui peut être symptomatique et laisser des séquelles définitives, de même que l'impact psychologique des rechutes, tout cela est très important même si, au moment d'une rechute, l'utilisation d'un TKI de l'EGFR peut s'avérer efficace. Cette courbe justifie a posteriori l'intérêt potentiel de vouloir améliorer le cours de la maladie même à un stade précoce opéré, d'autant que ces résultats dans le bras placebo sont très similaires à ceux des autres études qui ont porté sur la même population.

L'osimertinib améliore de façon considérable la survie sans récurrence de la maladie, avec une réduction de 83 % du risque de récurrence ou de décès. La médiane n'est pas atteinte, mais vous

remarquerez que la borne inférieure de l'intervalle de confiance est déjà supérieure de 20 mois par rapport à la médiane du bras placebo. Cette amplitude du bénéfice se réduit un peu sur la courbe de droite lorsqu'on rajoute les stades IB, qui ont un risque de rechute un peu plus faible, mais elle demeure quand même très conséquente, avec un hazard ratio à 0,20.

Au regard de ce bénéfice, il est important de prendre en compte la toxicité, d'autant qu'on est en situation adjuvante. Cette toxicité est assez limitée et tout à fait similaire à ce que l'on observe en situation métastatique. Elle est assez facilement gérable. Il est important de noter qu'elle n'impacte pas défavorablement la qualité de vie par rapport à un placebo en situation adjuvante, c'est-à-dire chez des patients qui n'ont pas a priori de symptômes.

Lorsque l'on regarde le nombre de rechutes et la répartition de ces rechutes dans chacun des deux bras, sur la diapositive, on voit que l'osimertinib divise par plus de 4 le nombre des récurrences et qu'il réduit la fréquence de ces récurrences quelle que soit leur localisation, locorégionale ou métastatique. On note particulièrement la réduction du risque de métastases cérébrales, qui est toujours un événement critique, à la fois en termes de pronostic mais aussi de conséquences fonctionnelles, qui passe de 10 % dans le bras placebo à 1 % dans le bras osimertinib, ce qui est en lien avec l'excellente diffusion cérébrale de l'osimertinib, qui est très supérieure à celle des autres inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR.

Cet essai a donc montré la capacité de l'osimertinib à changer le cours évolutif précoce des cancers non à petites cellules qui dépendent d'une mutation de l'EGFR après une résection chirurgicale, ceci en réduisant la fréquence des récurrences, et en particulier des récurrences métastatiques.

La question qui est légitimement et logiquement posée est celle de son impact à plus long terme, c'est-à-dire sur la survie globale. Cet impact va dépendre en partie de la manière dont vont être traitées ces récurrences qui surviennent dans le bras osimertinib après une exposition à ce même médicament en situation adjuvante, et quelle va être l'efficacité de ces traitements, alors que dans le bras placebo, les récurrences vont logiquement bénéficier d'un TKI de l'EGFR, mais dont je vous rappelle que la durée d'action est limitée dans le temps, puisque la médiane de survie sans progression de l'osimertinib en situation métastatique est de 18 mois.

Le recul dont on dispose ne permet pas dans l'essai de répondre à cette question, mais nous avons des données, dans les essais qui ont été précédemment conduits avec d'autres TKI de l'EGFR en adjuvant, et qui permettent de mieux appréhender quelle va être l'histoire naturelle de la maladie après exposition à un TKI de l'EGFR en adjuvant. Cette diapositive montre les données de l'essai SELECT, qui est un essai qui rapporte le devenir, avec plus de 5 ans de recul, de 100 patients opérés pour un cancer du poumon avec mutation de l'EGFR, et qui ont reçu 2 ans de traitement adjuvant par erlotinib, ce qui figure en bleu sur l'histogramme. L'erlotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase de première génération.

Cette figure illustre le devenir des 40 patients dont la maladie a récidivé après ou malgré l'exposition à l'erlotinib en adjuvant. Vous voyez que la grande majorité des récurrences s'effectue après un délai médian entre la fin du traitement adjuvant et la rechute qui est supérieur à 2 ans. Cela signifie que ces rechutes se produisent, pour la plus grande majorité

d'entre elles, bien après l'arrêt de l'erlotinib et ceci en dehors de toute pression thérapeutique, de tout traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase.

Deux tiers de ces 40 patients en rechute ont été retraités par l'erlotinib avec une durée de médiane de traitement, qui figure en gris, qui est de l'ordre de 13 mois et qui correspond exactement à la durée médiane de traitement par erlotinib en phase métastatique chez les patients n'ayant jamais été exposés à ce médicament auparavant. Ces données suggèrent que l'exposition adjuvante à un inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR n'obère pas l'efficacité des TKI en cas de rechute métastatique, car ces rechutes vont majoritairement s'effectuer en dehors de toute pression thérapeutique, ce qui explique que leur sensibilité aux TKI est conservée.

Il est donc assez vraisemblable que le décalage de l'histoire naturelle de la maladie que l'on obtient avec l'osimertinib administré en adjuvant conduise à un gain de survie globale. Je repasse la parole à Aymeric Tetafort. Je vous remercie.

Aymeric Tetafort.- Merci, Docteur Perol. Vous l'aurez compris, nous sommes dans un contexte de traitement adjuvant où l'objectif principal est de prévenir les récurrences et de garder les patients le plus longtemps possible dans un état sans maladie. C'est dans ce contexte que l'étude ADAURA a donc été développée afin d'évaluer le bénéfice en survie sans maladie de TAGRISSO selon ce critère de jugement cliniquement pertinent et reconnu comme tel par la commission de transparence dans des situations analogues, versus une situation que l'on peut apparenter à une situation de « watch and wait » en attente de récurrence.

Les résultats qui émanent de cette étude ont montré une réduction de 80 % à 83 % du risque de récurrence, un effet protecteur contre les récurrences à distance, principalement métastatiques, et, comme l'a expliqué le Docteur Perol, également avec un impact fort sur les métastases cérébrales, sans induire de perte de chance sur les options thérapeutiques disponibles chez les patients malheureusement récidivants de stade métastatique.

C'est un bénéfice qui présage légitimement d'un décalage positif de l'histoire naturelle de la maladie. À l'appui de ces éléments, ASTRAZENECA souhaiterait que le niveau d'ASMR soit considéré comme modéré dans cette situation par rapport à la prise en charge actuelle.

Je vous remercie. Nous restons à votre disposition pour répondre à vos éventuelles interrogations.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup notamment pour le respect du timing. Y a-t-il des questions ou des commentaires dans la commission ? J'ai une question importante à Monsieur Perol à propos de l'efficacité cérébrale. Y a-t-il des éléments de comparaison factuels, entre les différents produits, pour dire que celui-ci a une pénétration intracérébrale supérieure ?

Maurice Perol.- Oui, les données ont été faites avec des modèles animaux et également chez l'homme, et il y a réellement un différentiel qui est majeur. C'est-à-dire que la concentration intracérébrale ou dans le LCR des inhibiteurs de première et de seconde génération est plus de 100 fois inférieure à la concentration plasmatique. Avec l'osimertinib, le rapport est entre deux et trois. C'est-à-dire qu'on a vraiment une diffusion intracérébrale qui est supérieure, ce

qui se retrouve en clinique d'ailleurs lorsqu'on traite les métastases cérébrales ou les méningites carcinomateuses.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? A priori, non. Merci beaucoup pour vos interventions respectives. Merci de vous déconnecter. Bonne fin de journée. Nous allons rediscuter et revoter. Au revoir.

Aymeric Tetafort.- Merci pour votre écoute.

(Aymeric Tetafort, Nicolas Ozan et Maurice Perol quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Clémence ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Je n'avais pas de commentaire pour les experts. Ce qu'ils ont démontré, c'est un peu ce que nous avons déjà dit à la dernière commission de mi-décembre. C'est qu'il y a un progrès thérapeutique que nous avons reconnu, avec l'ASMR IV. En effet, il y a une meilleure survie sans rechute chez les patients qui sont sous osimertinib pendant trois ans.

Je me souviens que nous avons hésité avec l'ASMR III, mais nous avons dit que nous n'avions pas la donnée de survie globale et que l'on ne savait pas exactement comment cela se passerait lors de la rechute métastatique. Le traitement a été valorisé. Est-ce que nous irions jusqu'à l'ASMR III comme ils le souhaitent ? Je ne sais pas ce que vous en pensez.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Le premier commentaire est que Maurice Perol amène des données qui font une extrapolation avec une autre molécule. Ce sont des données qui ne faisaient pas partie du dossier. En plus, je pense que ce sont des extrapolations que l'on ne peut pas appliquer à l'osimertinib.

Lors de la discussion, nous avons dit que l'ASMR III serait réévaluée quand nous aurions les données de survie. On ne peut absolument pas exclure qu'un traitement au long cours entraîne des résistances, et d'ailleurs c'est très souvent le cas. Je pense qu'il est logique d'attendre que les données de survie viennent conforter cette stratégie, même si les résultats présentés dans cet essai sont très impressionnants.

Pierre Cochat, Président.- Julien ?

Julien Péron, membre de la CT.- Je voulais rebondir sur le fait qu'une partie substantielle de l'exposé portait sur les objectifs du traitement adjuvant en cancérologie. En gros, il y a deux objectifs principaux des critères finaux. Cela peut être soit d'améliorer la survie globale des patients, soit d'améliorer la probabilité de guérison.

Augmenter le temps jusqu'à récurrence, à mon sens, n'est qu'un critère intermédiaire. Évidemment, quand l'amélioration est aussi impressionnante que ce qui est fourni ici, cela fonde des espoirs substantiels d'arriver effectivement à l'un ou l'autre des critères finaux, qui sont l'amélioration de la guérison ou l'amélioration de la survie globale, mais ce n'est à mon sens qu'un critère intermédiaire et ce n'est pas l'objectif final d'un traitement adjuvant.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Serge Kouzan est d'accord. Y a-t-il d'autres commentaires ? Le Bureau proposait de s'en tenir à la même évaluation, une ASMR IV étant donné la seule disponibilité de données de survie sans maladie.

Sarah Koné, pour la HAS.- Nous sommes dans l'attente des données de survie globale.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Cela rejoint ce que vient de dire Clémence. Je vous propose de voter, si vous en êtes d'accord, pour le maintien ou non. Si c'est un non-maintien, nous revoterons. C'était un SMR important et une ASMR IV.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour le maintien des conclusions précédentes, à savoir une ASMR de niveau IV.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci.

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