

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

osimertinib

TAGRISSO 40 mg et 80 mg,
comprimé pelliculé

Réévaluation à la demande du laboratoire

Adopté par la Commission de la transparence le 20 décembre 2023

- Cancer bronchique
- Adultes
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du 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 stades 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).

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 CBNPC de stades IB – IIIA avec mutations activatrices 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 par TAGRISSO jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable alors qu'une durée de traitement supérieure à 3 ans n'a pas été étudiée.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique par rapport à la prise en charge actuelle. Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> – d'une démonstration de supériorité de l'osimertinib (TAGRISSO), dans une étude de phase III, randomisée en double aveugle, par rapport au placebo en termes de survie sans maladie déjà notée dans l'avis d'inscription. – des nouvelles données de survie globale ayant démontré une supériorité de l'osimertinib sur ce critère : <ul style="list-style-type: none"> • chez les patients de stade II-IIIa (critère de jugement secondaire hiérarchisé), HR= 0,49 ; IC_{95%} [0,33 ; 0,73], et

- chez les patients de stades IB-III A (population totale, critère de jugement secondaire hiérarchisé), HR= 0,49 ; IC_{95%} [0,34 ; 0,70],

Et malgré :

- les incertitudes quant à la taille d'effet de l'osimertinib sur le critère de survie globale liées au risque de surestimation du gain en survie globale (disproportion entre les groupes de patients recevant l'osimertinib après récurrence [27,2 % dans le groupe placebo et 40,8 % dans le groupe osimertinib] – alors qu'il dispose d'une AMM aux stades localement avancé et métastatique depuis 2018 – induisant une prise en charge sous-optimale des patients du groupe placebo en cas de récurrence) ;
- une baisse de la taille d'effet observé à long terme par rapport aux résultats présentés lors de l'examen d'inscription de 2022, suggérée dans l'analyse avec 22,1 mois de suivi supplémentaires ;
- un surcroît de toxicité par rapport au placebo avec notamment plus d'événements indésirables de grades ≥ 3 (20,2 % versus 13,4 %) ou ceux 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 qu'en l'état actuel du dossier, TAGRISSO (osimertinib) en traitement adjuvant, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle du CBNPC de stades IB-III A 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.

Population cible	La population cible est estimée à 1 032 patients par an
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1 Etude ADAURA	7
3.3 Qualité de vie	12
3.3.1 Rappel des données de qualité de vie précédemment évaluées par la Commission (avis du 19 janvier 2022)	12
3.3.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	12
3.4 Profil de tolérance	13
3.4.1 Rappel des principales données de tolérance précédemment évaluées par la Commission (avis du 19 janvier 2022)	13
3.4.2 Nouvelles données de tolérance	14
3.5 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	21
5.6 Demande de données	21
5.7 Autres recommandations de la Commission	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation
Précisions	Demande de réévaluation, à l'initiative du laboratoire AstraZeneca, liée au dépôt de nouvelles données depuis la 1 ^{ère} évaluation faite par la Commission.
DCI (code ATC) Présentations concernées	osimertinib (L01EB04) TAGRISSO 40 mg, comprimé pelliculé – 30 plaquettes aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 300 476 4 4) TAGRISSO 80 mg, comprimé pelliculé – 30 plaquettes aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 300 476 5 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ASTRAZENECA (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	<p>→ Indication de l'AMM :</p> <p>« en monothérapie 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). »</p> <p>→ Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation :</p> <p>La demande de réévaluation concerne uniquement « en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète et après chimiothérapie adjuvante si indiquée et réalisable, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stades 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). ».</p>
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 02/02/2016 (AMM pleine et entière obtenue le 26/04/2017) Date des rectificatifs et teneur : – Extension au traitement de 1 ^{ère} ligne : 07/06/2018 – Extension objet du présent dossier : 21/05/2021 Spécificités : PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) <p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> – ATU cohorte couvrant la période : 17 décembre 2020 – 28 juin 2021

Posologie dans l'indication évaluée	Se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique, inhibiteur de tyrosine-kinase (ITK).
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – TAGRISSO (osimertinib) est pris en charge dans l'indication de l'AMM au Royaume Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Espagne, et en Italie. – TAGRISSO (osimertinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable, à savoir : comme « traitement adjuvant après résection de la tumeur chez les patients adultes atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) dont les tumeurs présentent des délétions de l'exon 19 du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ou des mutations de l'exon 21 L858R. »
Autres indications de l'AMM	TAGRISSO (osimertinib) est également indiqué dans « le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices EGFR. » et « le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. »
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué TAGRISSO (osimertinib) dans l'indication suivante : « <i>le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stades 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).</i> » et lui a octroyé (avis du 19/01/2022) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique uniquement en monothérapie dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète et après chimiothérapie adjuvante si indiquée et réalisable, des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stades 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). – un SMR insuffisant dans les autres situations adjuvantes de l'indication de l'AMM.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 25 octobre 2023. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 20 décembre 2023 – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - Association De l'Air ! – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Le cancer du poumon est en France le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 3^{ème} chez la femme, ainsi que la 1^{ère} cause de mortalité par cancer toutes populations confondues. Il s'agit ainsi d'une maladie grave, engageant le pronostic vital à court terme et concernant un nombre important de patients en France. Dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) qui représentent

près de 85 % de l'ensemble des cancers du poumon, une mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR) est retrouvée dans 10 à 15 % des cas.

Selon le référentiel INCA, 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 du référentiel Auvergne Rhône-Alpes (AURA)¹ et internationales (ESMO², NCCN³).

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. A noter qu'il n'existe pas de données permettant de hiérarchiser l'approche néoadjuvante et l'approche adjuvante. Aussi :

- la chimiothérapie adjuvante n'est recommandée que pour les stades IB post-opératoires.
- pour les stades II, une chimiothérapie adjuvante (cisplatine et vinorelbine) est recommandée chez tous les patients en état physique et physiologique de la recevoir.

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 néo-adjuvante 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 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.

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

Dans son avis du 19 janvier 2022, la Commission a considéré l'osimertinib comme 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 stades 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). Elle a souligné 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.

¹ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. 19ème édition. Mise à jour 2023.

² 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;28 (suppl 4): iv1iv21

³ National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer. Version 3.2023- 13 avril 2023.

2.2 Prise en charge actuelle

→ Traitements médicamenteux

A l'exception de TAGRISSO (osimertinib), après une chirurgie d'exérèse suivie d'une chimiothérapie adjuvante si indiquée, seule une surveillance médicale du patient est à ce jour pratiquée.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Actuellement - à l'exception de TAGRISSO qui fait l'objet de cette réévaluation - 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 stades IB – IIIA. Il 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.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de la spécialité TAGRISSO (osimertinib) dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un CBNPC de stades IB – IIIA avec mutations activatrices EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 avait principalement reposé sur une étude de phase III (ADAURA) comparative *versus* placebo. Les principaux résultats de cette étude sont rappelés ci-après (paragraphe 3.2.1.1).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les résultats à plus long terme (analyse du 11 avril 2022) de la survie sans maladie, et ;
- les résultats de l'analyse finale de la survie globale du 27 janvier 2023.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ADAURA

3.2.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 19 janvier 2022)

« 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.

[...]

Le traitement a été administré jusqu'à récurrence de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable, ou pendant 3 ans.

[...]

Au gel de base du 24 juin 2020, le suivi médian des patients était de 22,1 mois dans le groupe osimertinib et de 14,9 mois dans le groupe placebo et, la supériorité de l'osimertinib par rapport au placebo en tant que traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un CBNPC de stades IB – IIIA avec mutations activatrices 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) pour lesquels 26 récurrences ou décès (11,2 %) ont été observés dans le groupe osimertinib et 130 (54,9 %) dans le 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 était 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 ;
- dans la population totale stades IB-IIIa (critère secondaire de jugement hiérarchisé) pour laquelle 37 récurrences ou décès (10,9 %) ont été observés dans le groupe osimertinib et 159 (46,4 %) dans le groupe placebo soit une réduction de 35,5 % en faveur de l'osimertinib : HR= 0,20 ; IC_{99,12%} [0,14 ; 0,30], p < 0,0001. La médiane de survie sans maladie était de 27,5 mois (IC_{95%} [22,0 ; 35,0]) dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe osimertinib (IC_{95%} [NE ; NE]).

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).

[...]

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 CBNPC de stades II – IIIa avec mutations activatrices EGFR ont démontré un gain en survie sans maladie sans démontrer un gain en survie globale.

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 stades 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 ». »⁴

3.2.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Résultats à plus long terme de la survie sans maladie

Le laboratoire a fourni les résultats d'une analyse de suivi, **exploratoire** de la survie sans maladie, au gel de base du 11 avril 2022.

→ Survie sans maladie chez les patients de stades II et IIIA (critère de jugement principal)

Au gel de base du 11 avril 2022, le suivi médian des patients était de 44,2 mois dans le groupe osimertinib et de 19,6 mois dans le groupe placebo.

Chez les patients de stades II-IIIa, un total de 242 événements est survenu, dont 75 récurrences ou décès observés chez les patients du groupe osimertinib et 167 chez les patients du groupe placebo (HR= 0,23 ; IC_{95%} [0,18 ; 0,30]). La médiane de survie sans maladie a été de 21,9 mois (IC_{95%} [16,6 ; 27,5]) dans le groupe placebo et de 65,8 mois dans le groupe osimertinib (IC_{95%} [54,4 ; non estimable (NE)]) (Figure 1).

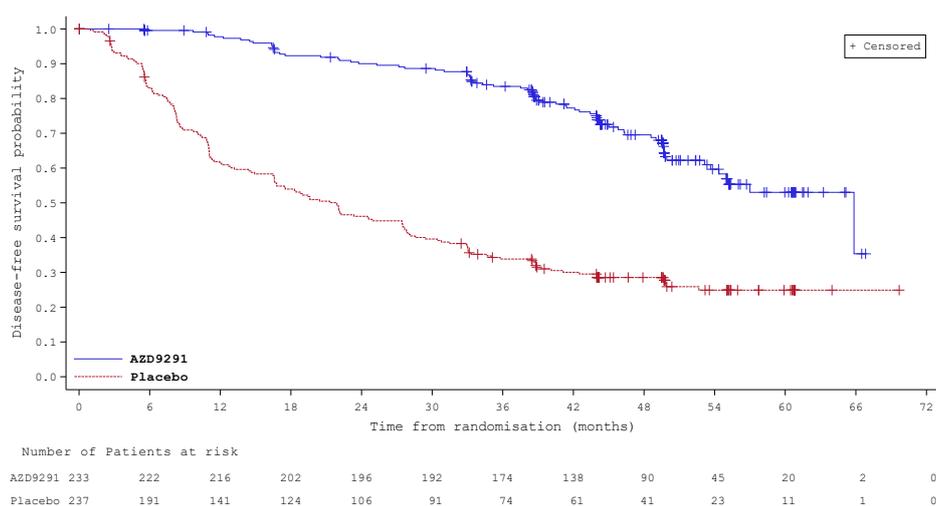


Figure 1 : Survie sans maladie, au 11/04/2022 dans l'étude ADAURA, selon la méthode de Kaplan-Meier_sous-groupe CBNPC stades II-IIIa

⁴ HAS. TAGRISSO (osimertinib). avis de la Commission de la Transparence 19 janvier 2022

→ Survie sans maladie dans les patients de stades IB-IIIa (critère de jugement secondaire hiérarchisé)

Au gel de base du 11 avril 2022, le suivi médian des patients était de 44,2 mois dans le groupe osimertinib et de 27,7 mois dans le groupe placebo.

Dans la population totale, un total de 305 événements est survenu, dont 94 récurrences ou décès observés chez les patients du groupe osimertinib et 211 chez les patients du groupe placebo (HR= 0,27 ; IC_{95%} [0,21 ; 0,34]). La médiane de survie sans maladie a été de 28,1 mois (IC_{95%} [22,1 ; 35,0]) dans le groupe placebo et de 65,8 mois dans le groupe osimertinib (IC_{95%} [61,7 ; non estimable (NE)]) (Figure 2).

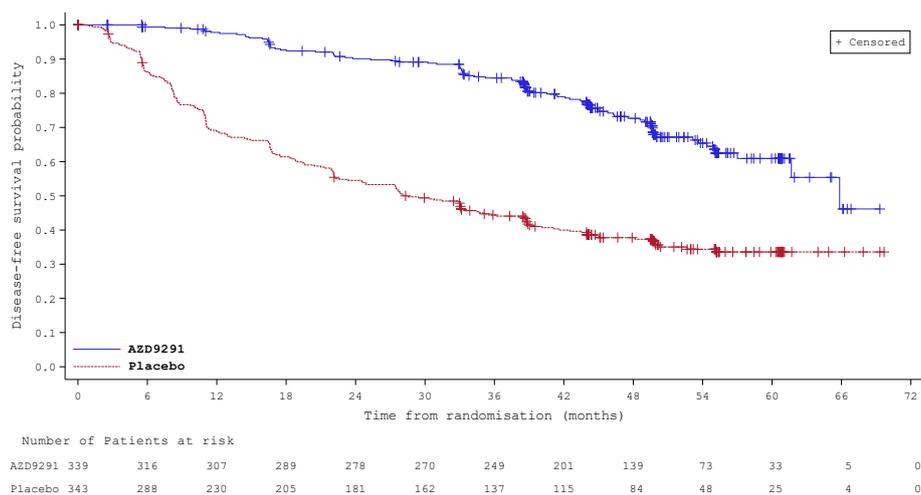


Figure 2 : Survie sans maladie, au 11/04/2022 dans l'étude ADAURA, selon la méthode de Kaplan-Meier_ population totale

Résultats de l'analyse finale de la survie globale (critère de jugement secondaires hiérarchisés)

Le laboratoire a fourni les résultats de l'analyse finale de la survie globale du 3 mars 2023.

Lors de l'analyse principale de la survie sans maladie, au gel de base du 17 janvier 2020, les données de SG avaient été testées dans le cadre d'une analyse intermédiaire prévue a priori et d'une procédure de hiérarchisation. Aucune différence n'avait été mise en évidence dans la population de stades II-IIIa (seuil prévu $p < 0,0002$).

Lors de l'analyse réalisée le 3 mars 2023 (gel de base : 27/01/2023), 100 décès ont été observés dans la population des patients de stades II-IIIa. Cette analyse correspond à l'analyse finale de la SG, pour laquelle le seuil de significativité statistique (test bilatéral) est 0,0497 (calculé au moment de l'analyse selon la limite de Haybittle-Peto).

→ Survie globale chez les patients atteints d'un CBNPC de stades II et IIIa (sous-groupe de patients, critère secondaire hiérarchisé)

Lors de l'analyse finale, au gel de base du 27 janvier 2023, le suivi médian était de 59,9 mois dans le groupe osimertinib et de 56,2 mois dans le groupe placebo. Au total, 100 décès ont été observés dont 35 dans le groupe osimertinib et 65 dans le groupe placebo. La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée dans le groupe osimertinib par rapport au groupe placebo, HR= 0,49 ; IC_{95%} [0,33 ; 0,73], $p=0,0004$ (inférieur au seuil prévu $p=0,049$)

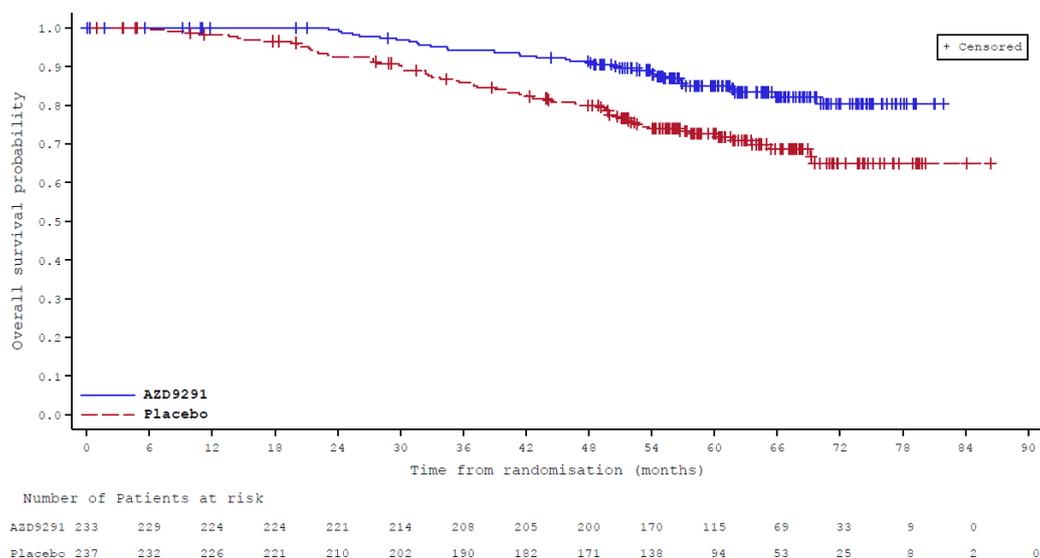


Figure 3 : Survie globale, au 27/01/2023 dans l'étude ADAURA, selon la méthode de Kaplan-Meier_sous-groupe CBNPC stades II-IIIa

➔ **Survie globale dans la population totale (stades IB-IIIa, critère secondaire hiérarchisé)**

Lors de l'analyse finale, au gel de base du 27 janvier 2023, le suivi médian était de 59,9 mois dans le groupe osimertinib et de 56,2 mois dans le groupe placebo. Au total, 124 décès ont été observés dont 42 dans le groupe osimertinib et 82 dans le groupe placebo. La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. Une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée dans le groupe osimertinib par rapport au groupe placebo, HR= 0,49 ; IC_{95%} [0,34 ; 0,70], p<0,0001 (inférieur au seuil prévu p= 0,049)

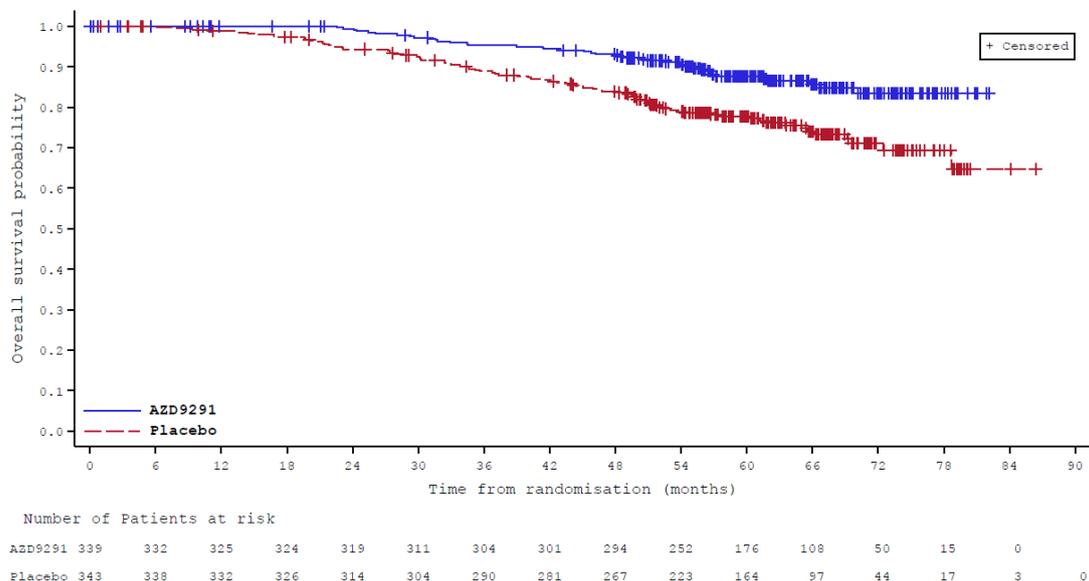


Figure 4 : Survie globale, au 27/01/2023 dans l'étude ADAURA, selon la méthode de Kaplan-Meier_ population totale

➔ **Type de traitement suivant (après récurrence de la maladie)**

Au gel de base du 27 janvier 2023, dans la population totale (stades IB-IIIa), 76 patients (22,4 %) du groupe osimertinib et 184 (53,6 %) du groupe placebo avaient débuté un nouveau traitement anticancéreux après récurrence de la maladie. Parmi ces patients, la majorité (79,6 %) avait reçu un ITK anti-EGFR. Dans le groupe osimertinib, 40,8 % d'entre eux avaient reçu de l'osimertinib (disposant d'une

AMM dans les stades localement avancé et métastatique depuis 2018) et 14,5 % du gefitinib. Dans le groupe placebo, 28,8 % d'entre eux avaient reçu du gefitinib et 27,2 % de l'osimertinib (Tableau 1).

Tableau 1 : Type de traitement anticancéreux reçu en 1^{ère} ligne après récurrence de la maladie

Classification ATC	Osimertinib (N=339)	Placebo (N=343)	Total (N=682)
Nombre de patients ayant reçu un traitement anticancéreux après récurrence	76 (22,4)	184 (53,6)	260 (38,1)
ITK anti-EGFR	53 (69,7)	154 (83,7)	207 (79,6)
Osimertinib	31 (40,8)	50 (27,2)	81 (31,2)
Gefitinib	11 (14,5)	53 (28,8)	64 (24,6)
Afatinib	3 (3,9)	25 (13,6)	28 (10,8)
Erlotinib	6 (7,9)	21 (11,4)	27 (10,4)
Icotinib hydrochloride	2 (2,6)	13 (7,1)	15 (5,8)
Analogues de l'acide folique (pémétréxed)	10 (13,2)	8 (4,3)	18 (6,9)
Radiothérapie	28 (36,8)	47 (25,5)	75 (28,8)
Inhibiteurs PD-1/PDL-1	3 (3,9)	1 (0,5)	4 (1,5)
Durvalumab	2 (2,6)	1 (0,5)	3 (1,2)
Platine	17 (22,4)	18 (9,8)	35 (13,5)
Carboplatine	13 (17,1)	10 (5,4)	23 (8,8)
Cisplatine	3 (3,9)	7 (3,8)	10 (3,8)
Analogues de la pyrimidine	3 (3,9)	3 (1,6)	6 (2,3)
Taxanes	5 (6,6)	7 (3,8)	12 (4,6)
Paclitaxel	4 (5,3)	5 (2,7)	9 (3,5)
Médecine traditionnelle et à base de plantes non spécifiée	2 (2,6)	2 (1,1)	4 (1,5)
Inhibiteurs VEGF/VEGFR (bevacizumab)	5 (6,6)	7 (3,8)	12 (4,6)

3.3 Qualité de vie

3.3.1 Rappel des données de qualité de vie précédemment évaluées par la Commission (avis du 19 janvier 2022)

« La qualité de vie des patients, dans l'étude ADAURA, a été analysée à l'aide du questionnaire SF36. 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. »

3.3.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Le laboratoire n'a pas fourni de données plus robustes évaluant la qualité de vie.

Compte tenu du caractère exploratoire de cette analyse, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère.

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Rappel des principales données de tolérance précédemment évaluées par la Commission (avis du 19 janvier 2022)

3.4.1.1 Données issues de l'étude ADAURA

« La proportion de patients ayant eu un EI de grades ≥ 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 grades ≥ 3 considérés liés au traitement observé chez au moins 2 patients étaient la diarrhée (6 patients, 1,8 %), les stomatites (5 patients, 1,5 %), les périonyx, 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 %). »⁴

3.4.1.2 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 :

Tableau 2 : Plan de Gestion des Risques de TAGRISSO (osimertinib) - version 14 du 29/07/2020

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

3.4.1.3 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) : Ajout de deux nouveaux motifs d'arrêt définitif du traitement par TAGRISSO : syndrome de Stevens-Johnson et anémie aplastique.
- Section 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) : Ajout de l'effet indésirable anémie aplastique.
- Section 5.2 (Propriétés pharmacocinétiques) : Ajout d'informations concernant le passage de la barrière hémato-encéphalique de l'osimertinib chez des patients présentant des métastases cérébrales. »⁴

3.4.2 Nouvelles données de tolérance

3.4.2.1 Données issues de l'étude ADAURA

Le laboratoire a fourni une mise à jour des données de tolérance au gel de base du 11 avril 2022 et une mise à jour du nombre de décès au gel de base du 27 janvier 2023.

Analyse du 11 avril 2022

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 35,8 mois dans le groupe osimertinib et de 25,1 mois dans le groupe placebo.

Le traitement a été interrompu chez 59,1 % des patients du groupe osimertinib et chez 44,6 % de ceux du groupe placebo. Les interruptions étaient le plus souvent dues à un EI (osimertinib = 34,7 %, placebo = 12,5 %) ou à un oubli du patient (32,9 % dans les 2 groupes). Une diminution de la dose a été nécessaire chez 15,7 % des patients du groupe osimertinib et chez 0,9 % de ceux du groupe placebo, elles étaient dans presque tous les cas dues à un EI.

Ensemble des EI :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 97,9 % dans le groupe osimertinib et de 90,1 % dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EI de grade ≥ 3 a été respectivement dans les groupes osimertinib et placebo de 23,4 % et 14,0 %. Les EI les plus fréquents observés dans le groupe osimertinib étaient la diarrhée (47,2 %), les périonyxis (27,3 %), la sécheresse cutanée (24,9 %), le prurit (20,8 %), la toux (19,6 %), les stomatites (17,5 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (15,7 %). Les EI les plus fréquents dans le groupe placebo étaient la diarrhée (20,4 %) et la toux (17,8 %).

EI liés au traitement :

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI considéré lié au traitement a été de 91,4 % dans le groupe osimertinib et de 58,0 % dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EI de grade ≥ 3 considéré lié au traitement a été respectivement dans les groupes osimertinib et placebo de 10,7 % et 2,0 %. Dans le groupe osimertinib, ces EI de grades ≥ 3 considérés liés au traitement et observés chez au moins 2 patients étaient la diarrhée (7 patients ; 2,1 %), les stomatites (5 patients ; 1,5 %), les allongements de l'intervalle QT (4 patients ; 1,2 %), les périonyxis (3 patients ; 0,9 %), des diminutions de l'appétit et des diminutions de la fraction d'éjection (2 patients chacun ; 0,6 %).

EI graves :

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 20,2 % dans le groupe osimertinib et de 13,7 % dans le groupe placebo. La proportion de patients ayant eu un EIG jugé lié au traitement a été respectivement dans les groupes osimertinib et placebo de 3,0 % et 0,6 %. 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).

Arrêts de traitement :

Les fréquences des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement ont été de 12,8 % dans le groupe osimertinib et de 2,6 % dans le groupe placebo. Dans le groupe osimertinib, les EI les plus fréquents étaient les pneumopathies interstitielles (2,4 %), les allongements de l'intervalle QT (1,2 %), les prurits (0,9 %), les diminutions de l'appétit et les diarrhées (chacun 0,3 %).

Réductions de dose ou interruptions temporaires du traitement :

Un EI a entraîné une réduction de la dose chez 12,5 % 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 (9 patients ; 2,7 %), de périonyxis et de diarrhées (5 patients chacun ; 1,5 %). Un EI a entraîné une interruption temporaire du traitement chez 27,0 % des patients du groupe osimertinib et chez 12,5 % de ceux du groupe placebo. Dans le groupe osimertinib, il s'agissait le plus souvent de diarrhées (13 patients, 3,9 %) et de stomatites (7 patients, 2,1 %).

Décès :

Un EI observé pendant le traitement a entraîné le décès d'un patient du groupe osimertinib et de deux patients du groupe placebo. Dans le groupe osimertinib, il s'agissait d'une insuffisance respiratoire associée à une pneumonie due à une infection par la COVID-19. Dans le groupe placebo, il s'agissait d'une mort subite [embolie pulmonaire] et d'un décès de cause inconnue. Aucun n'a été jugé lié au traitement.

EI d'intérêt particulier :

La proportion de patients ayant eu :

- une pneumopathie interstitielle diffuse a été de 3,3 % (11 patients) dans le groupe osimertinib et de 0 % (aucun patient) dans le groupe placebo. Dans le groupe osimertinib il s'agissait d'une pneumopathie interstitielle diffuse chez 8 patients et inflammatoire chez 3 patients. Tous ces événements étaient de sévérité légère à modérée ; et chez 2 patients cet EI a été grave (hospitalisation). Ces EI se sont résolus chez tous les patients ;
- une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche au cours du temps (diminution absolue d'au moins 10 % et valeur < 50 %) a été de 1,8 % (6 patients) dans le groupe osimertinib et 1,5 % (5 patients) dans le groupe placebo ;
- une insuffisance cardiaque (termes regroupés) a été de 5,6 % (19 patients) dans le groupe osimertinib et de 2,6 % (9 patients) dans le groupe placebo.

Analyse à plus long terme concernant les décès (27 janvier 2023)

A l'analyse du 27 janvier 2023, 42 patients (12,4 %) du groupe osimertinib et 82 patients (23,9 %) du groupe placebo étaient décédés. Le décès a été attribué à la progression de la maladie chez la grande majorité des patients (osimertinib : 34 des 42 décès, placebo : 67 des 82 décès).

3.4.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé les données issues du dernier PSUR/PBRER, couvrant la période du 13 novembre 2021 au 12 novembre 2022.

Durant la période de référence :

- 5 signaux (anémie aplastique, myosite, rhabdomyolyse, diminution de la FEVG et fibrose kystique) ont été clôturés ;
- aucun nouveau signal n'a été rapporté ;
- une mise à jour du RCP a été rapportée (voir paragraphe 3.4.2.3).

3.4.2.3 Données issues du RCP

Depuis le dernier examen par la Commission de la transparence (avis du 19 janvier 2022), les principales modifications du RCP ont été les suivantes :

- 4.2 Posologie et mode d'administration : Ajout de deux nouveaux motifs d'arrêt définitif du traitement par TAGRISSO : syndrome de Stevens-Johnson et anémie aplastique (avec ajout d'un nouveau paragraphe concernant cet effet secondaire à la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
- 4.8 Effets indésirables : Ajout de nouveaux effets indésirables :
 - Anémie aplastique (rare),
 - Insuffisance cardiaque (peu fréquent),
 - Créatine phosphokinase sanguine augmentée (fréquent),
 - Fraction d'éjection du ventricule gauche diminuée (fréquent),
 - Myosite (rare).
- 5.2 Propriétés pharmacocinétiques : Ajout d'informations concernant le passage de la barrière hémato-encéphalique de l'osimertinib chez des patients présentant des métastases cérébrales.
- 5.3 Données de sécurité préclinique : Ajout d'informations provenant de l'étude de 104 semaines de carcinogénicité chez le rat.

A signaler également une variation déposée le 19 décembre 2022 à l'EMA relative à deux nouveaux effets indésirables (nécrolyse épidermique toxique et pneumopathie organisée) ; la demande est en cours d'évaluation à la date de rédaction du présent dossier.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le CBNPC avec mutation activatrice de l'EGFR.

4. Discussion

Il s'agit d'une demande de réévaluation de TAGRISSO (osimertinib), à la demande du laboratoire, dans le traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stades 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.

L'évaluation initiale de la Commission reposait principalement sur les données d'efficacité et de tolérance issues de l'étude de phase III ADAURA, en double issu, et pour laquelle la supériorité de l'osimertinib par rapport au placebo en tant que traitement adjuvant après résection tumorale complète des patients adultes atteints d'un CBNPC de stades IB – IIIA avec mutations activatrices EGFR avait 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) et dans la population totale des stades IB-IIIa (critère secondaire de jugement hiérarchisé) par rapport au placebo. Néanmoins, la Commission avait noté l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (données immatures avec 25 décès lors de l'analyse principale) et sur la qualité de vie. Ainsi, la Commission avait considéré que le service médical rendu par TAGRISSO (osimertinib) était important avec une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) uniquement en monothérapie dans le

traitement adjuvant après résection tumorale complète et après chimiothérapie adjuvante si indiquée et réalisable, des patients adultes atteints d'un CBNPC de stades IB – IIIA avec mutations activatrices EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R). Dans les autres situations adjuvantes de l'indication de l'AMM, la Commission avait considéré que le service médical rendu par TAGRISSO (osimertinib) était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a soumis les résultats de l'analyse finale de la survie globale du 27 janvier 2023, et les résultats à plus long terme (analyse du 11 avril 2022) de la survie sans maladie.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

L'analyse finale des données de survie globale de l'étude ADAURA au 27 janvier 2023 (soit après un suivi médian de 59,9 mois dans le groupe osimertinib et de 56,2 mois dans le groupe placebo) a été fournie à l'appui de cette réévaluation et a démontré la supériorité de l'osimertinib par rapport au placebo :

- chez les patients de stades II-IIIa (critère de jugement secondaire hiérarchisé) 35 décès ont été observés chez les patients du groupe osimertinib et 65 chez les patients du groupe placebo (HR= 0,49 ; IC_{95%} [0,33 ; 0,73], p=0,0004). La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes,
- chez les patients de stades IB-IIIa (population totale, critère de jugement secondaire hiérarchisé) 42 décès ont été observés chez les patients du groupe osimertinib et 82 chez les patients du groupe placebo (HR= 0,49 ; IC_{95%} [0,34 ; 0,70], p<0,0001). La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Néanmoins, la portée de ces résultats est limitée par le type de traitement reçu après récurrence de la maladie. En effet, dans le groupe osimertinib 40,8 % d'entre eux ont pu bénéficier de l'osimertinib après récurrence, contre 27,2 % dans le groupe placebo. Cette différence peut entraîner une surestimation du gain en survie globale non négligeable.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une analyse de suivi, exploratoire, de la survie sans maladie, de l'étude ADAURA au 11 avril 2022, après un suivi médian de 44,2 mois dans le groupe osimertinib et de 19,6 mois dans le groupe placebo. Ces résultats suggèrent une baisse de la taille d'effet par rapport aux résultats présentés dans l'examen d'inscription de 2022. Avec 22,1 mois de suivi supplémentaire, l'estimation du HR d'événement a augmenté ainsi de 0,17 à 0,23 dans la population II-IIIa et de 0,20 à 0,27 dans la population IB-IIIa.

Aucune donnée de qualité de vie a valeur démonstrative n'ayant été déposée dans l'avis initial et dans le cadre de cette réévaluation : aucune conclusion formelle ne peut donc en être tirée.

→ Tolérance

Les nouvelles données déposées par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions tirées par la Commission. Les nouvelles données de tolérance fournies pour l'étude ADAURA – analyse du 11 avril 2022 et du 27 avril 2023 vont dans le sens des conclusions de l'analyse du 17 janvier 2020 et n'ont mis en avant aucun nouveau signal. Les données de sécurité issues du PBRER sur la période du 13 novembre 2021 au 12 novembre 2022 sont conformes aux données du RCP. L'anémie aplastique (rare), l'insuffisance cardiaque (peu fréquent), la créatine phosphokinase sanguine augmentée (fréquent), la fraction d'éjection du ventricule

gauche diminuée (fréquent), et la myosite (rare) ont été ajoutées au tableau 6 du RCP avec leur fréquence respective.

→ Discussion

Cette réévaluation repose sur les résultats de l'analyse finale de la survie globale du 27 janvier 2023, et les résultats à plus long terme (analyse du 11 avril 2022) de la survie sans maladie de l'étude pivot ADAURA.

Au total, 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 stades 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 décès chez les patients de stades II-IIIa (critère de jugement secondaire hiérarchisé : HR= 0,49 ; IC_{95%} [0,33 ; 0,73], p=0,0004) et dans la population totale stades IB-IIIa (critère secondaire de jugement hiérarchisé : HR= 0,49 ; IC_{95%} [0,34 ; 0,70], p<0,0001) par rapport au placebo. Néanmoins, la portée de ces résultats est limitée par le risque de surestimation du gain en survie globale lié à la disproportion entre les groupes de patients recevant l'osimertinib après récurrence [27,2 % dans le groupe placebo et 40,8 % dans le groupe osimertinib] – alors que celui-ci disposait d'une AMM aux stades localement avancé et métastatique depuis 2018 – induisant une prise en charge sous-optimale des patients du groupe placebo en cas de récurrence, et pouvant par conséquent influencer l'estimation de l'effet sur la survie globale.

Par ailleurs, les résultats, dans l'analyse de suivi, de la survie sans maladie suggèrent une baisse de la taille d'effet sur le long terme par rapport aux résultats présentés lors de l'examen d'inscription de 2022.

Le bénéfice sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

Aussi, les limites méthodologiques mentionnées dans l'examen d'inscription subsistent, à savoir :

- « une proportion non négligeable de déviations majeures au protocole [(44,5 %) dans le groupe osimertinib et 87 (32,1 %) patients dans le groupe placebo],
- 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.

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 ».

A noter qu'une proportion non connue de patients parmi les stades classés IB (57/682 soit 8,5 % des patients) selon la classification TNM 7 (tumeur de 3 à 5 cm) a bénéficié d'un traitement adjuvant alors que celui-ci n'est pas préconisé dans les recommandations françaises pour le stade IB de la nouvelle classification TNM8 et qui correspond à une tumeur de taille allant de 3 à 4 cm. A l'inverse, le protocole de l'étude permettait à des patients de stades 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).

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 (survie sans récurrence) et la mortalité (survie globale). L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament 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 CBNPC de stades IB – IIIA avec mutations activatrices 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 par TAGRISSO jusqu'à récurrence de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable alors qu'une durée de traitement supérieure à 3 ans n'a pas été étudiée.**

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu par la Commission limité au traitement adjuvant après résection tumorale complète et après chimiothérapie adjuvante si indiquée des patients adultes atteints d'un CBNPC de stades IB – IIIA avec mutations activatrices EGFR.

5.3 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 adjuvant 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 si indiqué,
- de la réponse partielle au besoin identifié apportée par l'osimertinib du fait de sa supériorité démontrée par rapport au placebo sur la survie sans récurrence et sur la survie globale mais sans impact démontré à ce jour 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,

TAGRISSE (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) reste 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 stades 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 donne un avis favorable au maintien de 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 stades 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 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une démonstration de supériorité de l'osimertinib (TAGRISSO), dans une étude de phase III, randomisée en double aveugle, par rapport au placebo en termes de survie sans maladie déjà notée dans l'avis d'inscription ;
- des nouvelles données de survie globale ayant démontré une supériorité de l'osimertinib sur ce critère :
 - chez les patients de stades II-IIIa (critère de jugement secondaire hiérarchisé), HR= 0,49 ; IC_{95%} [0,33 ; 0,73], et
 - chez les patients de stades IB-IIIa (population totale, critère de jugement secondaire hiérarchisé), HR= 0,49 ; IC_{95%} [0,34 ; 0,70] ;

et malgré :

- les incertitudes quant à la taille d'effet de l'osimertinib sur le critère de survie globale liées au risque de surestimation du gain en survie globale (disproportion entre les groupes de patients recevant l'osimertinib après récurrence [27,2 % dans le groupe placebo et 40,8 % dans le groupe osimertinib] – alors qu'il dispose d'une AMM aux stades localement avancé et métastatique depuis 2018 – induisant une prise en charge sous-optimale des patients du groupe placebo en cas de récurrence) ;

- une baisse de la taille d'effet observé à long terme par rapport aux résultats présentés lors de l'examen d'inscription de 2022, suggérée dans l'analyse avec 22,1 mois de suivi supplémentaires ;
- un surcroît de toxicité par rapport au placebo avec notamment plus d'événements indésirables de grades ≥ 3 (20,2 % versus 13,4 %) ou ceux 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 qu'en l'état actuel du dossier TAGRISSO (osimertinib), en traitement adjuvant, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la stratégie de prise en charge actuelle du CBNPC de stades 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.

5.5 Population cible

« 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'INCa, 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 % 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) :

- 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 % des cas de CBNPC, la population cible incidente éligible à TAGRISSO (osimertinib) en traitement adjuvant peut être estimée à 1 032 patients par an. »⁴

La population cible est estimée à 1 032 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

Sans objet.