



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 avril 2025

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.

Examen - Extension d'indication - TAGRISSO 40 et 50 mg (CBNPC) (osimertinib (mésilate d')) (CT-21243)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à TAGRISSO parce que l'expert est là. On fait rentrer Serge Kouzan.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le docteur Kouzan en situation de conflit d'intérêts.

(Le Docteur Serge Kouzan rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Bonjour Serge. Merci beaucoup, désolé pour le petit retard qu'on t'a imposé et merci de nous rejoindre pour l'évaluation de TAGRISSO qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, on te passera la parole, et l'évaluation méthodologique sera faite par le Professeur Sylvie Chevret.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner à présent la demande en droit commun pour le produit TAGRISSO qui a déjà fait l'objet, dans la même indication, d'une demande d'accès précoce pré-AMM en octobre 2024. Ensuite, il a eu l'AMM en décembre 2024. Il est actuellement pris en charge au titre de l'accès précoce post-AMM actuellement.

L'indication concernée est la suivante, c'est en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé, non résécable, avec la mutation EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21, et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une radio-chimiothérapie à base de platine.

Pour cette demande de droit commun, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV par rapport à la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Pour rappel, la Commission de transparence a vu ce dossier en octobre 2024 pour l'AP pré-AMM. Elle avait considéré que la maladie était grave et dégradait la qualité de vie, qu'IMFINZI, qui disposait de la même indication sans spécificité sur la mutation EGFR, n'était pas un traitement approprié dans la mesure où les données disponibles suggéraient une absence de bénéfice de l'immunothérapie chez les patients présentant une mutation EGFR ; que le traitement ne pouvait être différé ; et qu'il y avait une présomption d'efficacité avec un changement substantiel au regard de la supériorité sur la survie sans progression, un plan de développement adapté et un besoin médical non couvert.

En droit commun, vous avez déjà examiné TAGRISSO dans plusieurs indications, notamment en première ligne et deuxième ligne dans le traitement localement avancé ou métastatique et en traitement adjuvant. Aujourd'hui, vous le voyez en traitement de consolidation après la radio-chimiothérapie chez les patients non résécables et localement avancés.

En 2024, les recommandations AURA préconisaient dans ces situations de cancer une immunothérapie disponible qui était le produit IMFINZI qui avait une AMM chez les patients

PD-L1 supérieur ou égal à 1 % et qui était en accès compassionnel chez ceux avec un PD-L1 inférieur à 1 %. Les recommandations précisait que bien que les patients mutés EGFR pouvaient être inclus dans l'étude PACIFIC, une analyse post-hoc de 35 patients dans l'étude PACIFIC, qui était l'étude *supportive* d'IMFINZI, montrait l'absence de bénéfices dans ce sous-groupe.

Dans les dernières recommandations AURA de 2025 qui ont été actualisées, TAGRISSO est présenté comme une nouvelle option de traitement chez les patients EGFR mutés.

Pour cette indication, le laboratoire a fourni les données de l'étude LAURA, une étude randomisée réalisée en double aveugle versus placebo. À noter qu'après progression, les patients avaient la possibilité de *switcher* du groupe placebo vers le groupe osimertinib.

Cette étude a démontré une supériorité sur la survie sans progression versus le placebo avec un *hazard ratio* de 0,16 significatif, une médiane de survie sans progression dans le groupe TAGRISSO de 39,1 mois et dans le groupe placebo de 5,5 mois. On avait l'absence de démonstration sur la survie globale. Il s'agissait d'une analyse intermédiaire et les données étaient immatures avec 30 % des événements attendus qui ont été recueillis, et une analyse finale qui est attendue pour la survie globale en 2027. Il y avait un second critère secondaire hiérarchisé qui était la survie sans progression sur le système nerveux central, mais étant donné la non-significativité sur la survie globale, la séquence hiérarchique était interrompue et aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ce critère.

Concernant la tolérance, il y avait plus d'effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3, d'effets indésirables graves et ayant conduit à l'arrêt du traitement par rapport au placebo. La qualité de vie était exploratoire.

Au final, on a une démonstration sur la survie sans progression par rapport au placebo, pas de démonstration de la survie globale sur une analyse intermédiaire avec une analyse finale attendue en 2027, une qualité de vie exploratoire, une fréquence plus importante des effets indésirables de grade 3 à 5, on l'a vu, graves, ayant conduit à l'arrêt du traitement avec en particulier des pneumopathies radiques qui est une modification de la contractibilité cardiaque qui est notifiée dans le PGR, un comparateur qui est le placebo dans l'étude LAURA, mais qui avait été considéré comme acceptable, étant donné le développement concomitant d'IMFINZI et de TAGRISSO et étant donné le fait que les données suggèrent une non-efficacité de l'immunothérapie chez les EGFR mutés.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au Docteur Serge Kouzan qui avait déjà été expert pour le dossier d'accès précoce, et Sylvie Chevret, également présente pour le dossier d'accès précoce. Il n'y a pas de contribution d'association de patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Serge, c'est à toi.

M. KOUZAN.- Oui, la cheffe de projet a déjà quasiment tout dit. Je vais repositionner un peu dans quel cadre on se situe. Les cancers du poumon sont malheureusement diagnostiqués trois fois sur quatre au stade métastatique. Pour le quart restant, certains sont opérables,

mais d'autres sont inopérables, soit parce qu'il y a une petite extension controlatérale, en particulier au niveau du médiastin, soit les patients sont inopérables du fait du terrain des comorbidités.

Quand ces patients qui sont inopérables et non encore métastatiques, ou pour lesquels les métastases n'ont pas encore été détectées, l'attitude actuelle, c'est une chimiothérapie associée à une radiothérapie. Si à l'issue de cette séquence chimio-radiothérapie, il n'y a pas de progression il a été montré qu'un traitement complémentaire amène un bénéfice. En ce qui concerne les cancers sans addiction oncogénique, c'est le durvalumab qui est le standard actuel, qui d'ailleurs améliorerait la survie. Il a été valorisé il y a quelques années de ce fait avec une ASMR III.

Par contre, et c'est le cadre du dossier d'aujourd'hui, les patients qui ont une addiction avec une mutation EGFR, l'immunothérapie n'est pas efficace. On le sait non seulement dans ce cadre, mais également dans les cadres des cancers métastatiques. Il était donc logique dans le développement des TKI et en particulier de l'osimertinib que celui-ci soit étudié en substitution du durvalumab chez des patients inopérables qui sont stables après séquence de radiothérapie.

L'osimertinib est actuellement le standard de première ligne des EGFR mutés. Il combine une bonne tolérance, une bonne efficacité et une bonne pénétration au niveau du système nerveux central. En ce qui concerne l'efficacité, mais ce n'est pas le point de discussion aujourd'hui. La problématique globale des cancers avec mutation, c'est que, comme pour le VIH ou la tuberculose, la pression de sélection du traitement va induire des résistances, mais ce n'est pas du tout le sujet du jour. Ce sera le cas dans un mois pour d'autres dossiers.

Pour revenir à cette étude, c'est une étude méthodologiquement tout à fait correcte pour laquelle des patients mutés inopérables qui n'avaient pas progressé après la séquence de chimio-radiothérapie, ont été randomisés osimertinib ou placebo, avec une stratification tout à fait correcte. Le traitement était osimertinib ou placebo. À la progression, par contre, il était possible de passer à l'osimertinib en ouvert, ce qui rejoint un peu le paradigme des cancers métastatiques.

Le critère principal était la survie sans progression, évaluée en aveugle. Il y avait la survie globale en critères secondaires hiérarchisés.

Les patients inclus sont tout à fait représentatifs des patients EGFR, c'est-à-dire que ce sont plutôt des non-fumeurs, plutôt des femmes, plutôt des Asiatiques, etc. La plupart étaient stables ou avaient eu une réponse partielle à la chimio-radio-concomitante. Si l'on réfléchit un peu au cadre de référence, ce sont des gens qui ont un cancer qui n'a pas du tout été éradiqué et qui sont dans une période un peu intermédiaire avant une malheureuse reprise évolutive.

La cheffe de projet l'a déjà dit, sur la PFS, il n'y a pas photo, il y a vraiment une différence très marquée qui se traduit par un *HR* très bas, une médiane à 39 mois versus 6 mois, il n'y a vraiment pas photo.

Les analyses de sous-groupe montrent que le résultat est un peu moins bon quand on a un stade OMS1, mais ce sont des détails, des subtilités. Il n'y a pas d'autres particularités dans cette analyse de sous-groupe. Au niveau du système nerveux central, il y a aussi un effet favorable. Il ne fait pas partie des résultats statistiquement orthodoxes parce qu'il était en aval de la séquence hiérarchique pour l'OS, mais ça a également un bon effet sur la progression au niveau du système nerveux central. C'est lié à la bonne pénétration de l'osimertinib au niveau du système nerveux central.

La survie globale, par contre, est pour le moment non différente. Il y a plusieurs raisons. La première, c'est qu'il n'y a pas assez de décès pour le moment, même avec une mise à jour récente. La maturité des données n'est encore que moins d'un tiers. Il est possible que ça ne sera jamais positif parce qu'au-delà de la progression, tout le monde est sous osimertinib, et cet essai vise à comparer osimertinib précoce à osimertinib plus tardif, in fine.

Ce qui est intéressant de voir, c'est quand il y a une progression, la plupart des patients du groupe placebo reçoivent de l'osimertinib. Par contre, bien sûr, dans l'osimertinib, on est coincé puisqu'il y a une résistance à l'osimertinib, donc on bricole. On fait de la chimiothérapie, de la radiothérapie, de l'immunothérapie, des anti-VEGF, mais en gros, on ne sait pas très bien quoi faire. Quelques réponses seront apportées dans des dossiers dans quelques mois.

En ce qui concerne la qualité de vie, il n'y a pas de différence entre les deux bras, mais l'osimertinib est un médicament qui est bien toléré. En plus, on est à une étape de la maladie qui est encore localisée, donc il n'y a pas d'impact majeur sur le plan des symptômes.

Concernant la tolérance, en gros, l'osimertinib est bien toléré. Certes, ce n'est pas comme le placebo, mais en gros, c'est une tolérance qui est ciblée sur la peau, sur le digestif, le poumon aussi, mais les taux, les fréquences, les gravités sont tout à fait acceptables dans ce contexte, puisqu'on est dans un cancer évolutif, même si on est dans une phase de relative stabilité.

Pour résumer, sur cette population qui est en stabilité après un premier traitement local et systémique chemo-radiothérapie, il y a une efficacité nette sur l'évolution de la maladie, aussi bien de manière globale que de manière cérébrale. Il n'y a pas d'impact sur la survie globale, actuellement, du fait de l'immaturité des données, mais également possiblement parce que l'osimertinib va être donné secondairement. La iatrogénie est acceptable. Cela vaut-il le coup de donner l'osimertinib dans ce contexte ? La réponse est oui, en particulier sur l'effet très important sur les métastases cérébrales et sur le fait que si, par exemple, apparaissent des métastases osseuses, douloureuses, etc., je pense que de les prévenir, autant que faire se peut, est tout à fait justifié. Ce n'est pas un traitement inutile. La demande de valorisation de l'industriel, important, IV, me semble tout à fait acceptable.

J'ai terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup, Serge. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller rapidement. Serge a dit beaucoup de choses. Le critère de jugement principal, c'était la PFS avec une évaluation centralisée. Ce qui m'étonnait, on va le voir, c'est la différence entre ce qu'ils attendaient, notamment le *HR* à 0,53 sur la PFS, alors que l'observation va être beaucoup plus importante. Aussi les hypothèses qui ont été posées à la fois sur le groupe contrôle avec une médiane à huit mois et sur le groupe expérimental avec une médiane à quinze mois, sont largement différentes de celles qu'on va observer. Il y avait des censures possiblement informatives avec les visites manquées, même initiales.

Sur les critères secondaires, la hiérarchie a été modifiée en cours de route et, même si ça a été fait après la fin des inclusions, on verra sur les résultats qu'on ne peut pas vraiment les accuser d'avoir regardé les résultats, puisque ça les a pénalisés. Ils ont mis la survie globale avant la PFS au niveau du système nerveux central et que l'effet en PFS n'est pas significatif. Il y avait une analyse intermédiaire de la survie globale au moment de l'analyse de la PFS, c'est ce qu'on a vu comme analyse. L'inflation du risque alpha lié à la fois à la hiérarchie a été gérée par la hiérarchie et sur l'analyse intermédiaire par, vous avez l'habitude, une méthode de O'Brien et Fleming qui est revisitée par Lan et DeMets. Cela permet de prendre en compte la quantité d'informations, c'est-à-dire le nombre de décès observés au moment de l'analyse intermédiaire.

En revanche, c'est écrit clairement dans le protocole, et je serai un peu plus rigoureuse que rigoureuse, peut-être, pour certains, sur les résultats présentés sur la PFS du système nerveux central. Dans la mesure où c'est écrit noir sur blanc et je me suis autorisée, comme dirait Mathieu, à vous le recopier, que si l'analyse de survie n'est pas statistiquement significative au moment de l'analyse de la PFS ou au moment de l'analyse finale de la survie, alors la signification, le test d'analyse statistique ne sera pas réalisé. C'était encore un peu plus fort que ce qui est fait. On se demande un peu si les mots ont un sens.

Effectivement, l'effet, comme l'a dit Serge, est extrêmement important avec un *HR* à 0,16. On ne peut pas tellement penser qu'il y a des censures informatives, puisque sur les 86 censures du bras osimertinib, 82 étaient liées à l'absence de progression au dernier suivi, et 6 sur 10 dans le groupe placebo, ce qui représente un nombre de censures informatives potentielles qui est faible. En revanche, ce qui m'a étonnée, c'est tout de même les huit mois attendus de PFS médiane qui se sont retrouvés inférieurs à 5,6 mois dans le bras contrôle. J'avais un questionnement pour Serge sur le groupe contrôle, n'est-il pas particulièrement mauvais, puisque les hypothèses initiales n'ont pas été vérifiées.

Deuxième chose, on en a discuté avec Mathieu, et il vous proposait de faire un petit cours là-dessus, mais plus qu'un cours, j'ai envie d'avoir une vision un peu stratégique au niveau de la CT de ce qu'on fait de ces résultats. Ce sont, je vous le rappelle, des analyses en sous-groupe avec des recherches d'interactions, puisque leur intérêt est de vérifier une hypothèse qui est sous-jacente à l'essai randomisé, c'est que l'effet du traitement est homogène pour tous les malades inclus. Si on fait des *forest plots* avec des tests d'interactions, c'est pour vérifier cette hypothèse de l'essai, c'est-à-dire l'effet est-il homogène pour les malades de l'essai ? Ça s'oriente un peu maintenant vers des idées parfois de médecine personnalisée ou vers l'isolement un peu post hoc de sous-groupe où le traitement marche mieux, selon un peu les

stratégies des laboratoires. Là, tout de même, on trouve effectivement deux interactions significatives avec l'âge et le type de mutation EGFR. Je ne sais pas si quelqu'un veut le commenter, même si effectivement, je peux vous le dire, comme il y a neuf tests, rien que sur ce dessin de *forest plot*, il n'y a plus d'une chance sur trois de trouver au moins un test significatif alors qu'il n'y a pas d'interactions. Effectivement, sûrement que la vision de ces *forest plots* est complexe, mais je trouve ça dommage qu'on n'ait pas une idée plus claire de ce qu'on en fait quand c'est positif, ou pas. Selon la décision du laboratoire, parfois c'est plutôt eux qui nous dictent nos décisions ce que je trouve un peu dommage.

Sur la survie, on vous l'a dit. C'est une analyse intermédiaire qui était prévue au moment de l'analyse de la PFS. La quantité d'informations est faible, parce que c'est rare d'avoir une analyse intermédiaire avec 30 % de fractions d'informations, c'est le nombre de décès observés sur le nombre de décès attendus. Ce qu'on remarque aussi, c'est que l'intervalle de confiance est tout de même compatible, il est très large, ce qui est lié à cette information qui est faible, mais il atteint tout de même une valeur supérieure à 1,50 ce qui est élevé. De plus l'allure de la courbe, si ce n'est un croisement initial, il n'y a pas d'effet initialement. L'effet, s'il existe, apparaît au mieux retardé, voire même avec une surmortalité précoce. J'ai demandé un test de proportionnalité des risques pour voir si on pouvait le détecter, mais le test n'est pas significatif. Je vous ai tracé tout de même la courbe de l'évolution de l'effet au cours du temps, parce que même si ce n'est pas significatif, sûrement en lien avec la fraction d'information qui est faible, on a tout de même quelques arguments pour penser que l'effet en survie n'est pas constant au cours du temps même si cela n'est pas significatif.

Enfin, je vous ai recopié le détail des éléments de PFS du système nerveux central. Ce qui m'a ennuyée dans ce qui était prévu comme analyse c'était le fait que c'était un Kaplan-Meier, alors que les malades qui avaient une progression en dehors du système nerveux central pouvaient apparaître comme des événements en compétition. On a demandé au laboratoire les incidences cumulées que je vous ai reproduites à droite. Ils nous ont donné les progressions au niveau du système nerveux central dans les deux groupes. Les progressions en dehors du système nerveux central et la mortalité en dehors de toute progression, et on voit que les deux types de progression sont améliorés par le traitement. Même si stricto sensu, comme je vous l'ai dit précédemment, si les mots ont encore un sens et si la méthode a encore un sens, on n'est pas censé les regarder puisque le laboratoire avait dit qu'il ne le ferait pas et qu'il ne nous présenterait pas les résultats.

Par ailleurs, j'ai souligné tout de même les nombres de censures cette fois-ci qui sont possiblement informatifs dans le groupe osimertinib. Il y a des censures avant la progression du système nerveux central, notamment qui m'a alertée sur 12 décès censurés dans le bras osimertinib versus 7 dans le bras placebo, sans que cela puisse influencer ces résultats. Je n'ai pas bien compris pourquoi ils les avaient censurés.

En conclusion, les points positifs, c'est ceux que Serge a donnés : c'est un essai en double aveugle versus placebo, avec un critère de jugement qui est évalué en aveugle par un comité indépendant, sur un suivi qui est presque de 30 mois en médiane, avec un effet qui est important. Il y avait un *switch* possible, donc sur un plan éthique, je trouve ça bien pour les malades qu'après progression, ils pouvaient avoir l'accès à l'osimertinib.

Les points négatifs, pour cette pathologie, c'est de se limiter à pouvoir utiliser un effet sur la progression plutôt que sur la mortalité, avec une population contrôle en plus cette fois-ci qui me semble possiblement moins bonne qu'attendue. Il y a une large incertitude sur le bénéfice en survie, notamment du fait d'un possible effet retardé, sinon possiblement délétère initialement. L'analyse de la PFS sur le système nerveux central ne me semble pas pouvoir être prise en compte dans notre décision aujourd'hui, dans la mesure où elle est vraiment exploratoire. Enfin, je regrette personnellement aussi qu'il n'y ait pas de mesure hiérarchisée qui inclut la qualité de vie. Ce d'autant que la tolérance, je suis un peu moins médecin que clinicien qui pense peut-être que ces effets secondaires sont gérables, mais tout de même, un tiers des malades ont des effets indésirables de grade 3 ou plus versus un malade sur dix. Cela me semble tout de même pour les patients, pas tout à fait la même chose.

J'ai fini.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci pour ces présentations. Je vais peut-être aller à l'encontre. C'est vrai qu'on attend de ces médicaments une survie globale qui sorte. On verra plus tard, apparemment, les données sont intermédiaires. Mais tout de même, un retard des métastases cérébrales ou osseuses me paraît tout de même un facteur évident d'amélioration de la qualité de vie pour les patients. Parce que ceux qui ont des métastases souffrent énormément. Je pense tout de même que juste le résultat amène un plus pour les patients. C'est ce que je voulais dire. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Merci. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Serge, je voulais revenir sur le groupe placebo. Que veux-tu nous faire comprendre quand tu nous dis que, finalement, le delta est tout de même trop important par rapport à celui qui était estimé au départ ? Comment faut-il interpréter cette réserve ?

M^{me} le Pr CHEKRET, membre de la CT.- Ce n'était pas tant sur le delta. Sur le delta, je suis contente pour les malades et tant mieux pour tout le monde que l'effet soit plus grand qu'espéré. Ce que je voulais dire, c'était que le bras contrôle était possiblement particulièrement mauvais. C'était mon interrogation. Le bras contrôle n'a-t-il pas été particulièrement mauvais ? Ça n'explique pas toute la différence, parce que de toute façon, même dans le bras expérimental, ils attendaient beaucoup moins. Ils attendaient une médiane à 15 mois, je crois, et elle est beaucoup plus élevée. Je ne veux pas diminuer le bénéfice du médicament.

Je voulais tout de même revenir sur un plan éthique sur le choix du groupe contrôle avec Serge. Qu'en pensait-il ? Est-ce juste une incertitude ? Ils ont dit huit mois et c'était dix mois, et ce n'est pas bien grave. Ça montre aussi l'incertitude qu'on a sur ces chiffres de médiane d'une façon générale.

M. KOUZAN.- Je peux faire un commentaire. Ce que dit Sylvie est extrêmement pertinent. On est dans une situation où les gens ont été étiquetés stade localisé, et ils ont eu de la radiochimio-thérapie. On considère qu'ils sont toujours un peu localisés sur des scanners, mais par exemple, tout le monde n'a pas eu un PET scanner systématique. Il est tout à fait possible que dans ce groupe, et en particulier dans le groupe placebo, mais même dans les deux groupes, on soit devant des patients qui soient pseudo encore localisés avec des micro-métastases qui ne sont pas visibles aux scanners standards, mais qui seraient visibles au PET scan. Sylvie a tout à fait raison.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avais une question pour toi aussi Serge. Je sais que tu attribues beaucoup d'importance et à juste titre à l'effet sur les métastases et notamment cérébrales, mais j'ai tout de même été alerté par toutes les censures que Sylvie a signalées dans le cadre de cette analyse. Qu'en penses-tu ?

M. KOUZAN.- Sur les censures, je n'ai pas d'opinion. Tout ce que je peux dire, c'est que l'osimertinib s'est démarqué par rapport aux autres TKI qui étaient arrivés il y a 10-15 ans par sa capacité de franchir la barrière hémato-méningée et avoir un effet peut-être moins probant si toutes les considérations statistiques étaient prises en compte, néanmoins, net sur l'évolution cérébrale. Cela ne m'étonne absolument pas et c'est ce qui est attendu de la part de ce médicament. Je n'ai pas du tout d'interrogations sur cet effet, je ne pense pas du tout qu'ils doivent être remis en question. La taille de l'effet est-elle indiscutable ? Peut-être, mais il est clair qu'il y a un effet majeur au niveau de l'évolution, au niveau cérébral.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci Mathieu.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Je voulais juste revenir sur la question de la qualité de vie. Il me semblait que Serge avait dit qu'il n'y avait pas de différence sur la qualité de vie, si je ne me trompe pas, mais j'avais un petit doute et une remarque.

M. KOUZAN.- Tout à fait, c'est exact. D'ailleurs, moi qui revois en ce moment d'autres essais et d'autres dossiers dans le même type de pathologie de cancer du poumon, je suis frappé par l'effet non discriminant de tous ces questionnaires de qualité de vie, y compris quand les malades meurent au bout de deux ou trois mois. Je me pose actuellement la question de l'adéquation de la méthodologie de ces questionnaires. Je ne pense pas qu'ils soient, à l'heure actuelle, en mesure de mettre en évidence des différences, que ce soit dans un sens ou dans l'autre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, malheureusement.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est souvent mal analysé, parce qu'ils ne tiennent pas compte aussi de la censure informative. Généralement, c'est analysé de manière naïve, il y a une sélection au cours du temps de ceux qui le remplissent.

M. KOUZAN.- C'est vrai aussi.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Justement, j'avais une petite remarque sur ces questionnaires de qualité de vie, parce que c'est tout de même un critère de jugement très

important pour les patients, et Catherine l'a rappelé à l'instant. Je trouve peut-être un peu dommage qu'on dise uniquement : c'est exploratoire, donc on ne présente pas les données. Je fais une remarque un peu plus générale, mais on met toujours « qualité de vie exploratoire ». Or, une qualité de vie, même si elle est exploratoire, peut tout de même éclairer une décision, au même titre que les effets indésirables. C'est exploratoire et ça peut pondérer un bénéfice.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu as raison, Mathieu. Je suis d'accord avec toi. On a déjà évoqué ça. Je pense que c'est important de l'introduire dans la discussion. Je suis entièrement d'accord avec toi. Je l'avais déjà signalé, mais vous savez qu'on a actuellement un groupe de travail qui travaille justement sur cette donnée de qualité de vie basée sur les PRO qu'on a récupérés sur trois ans, ou quatre ans, je crois. Les experts que nous avons sollicités pour ça partagent aussi ton avis.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Désolé pour la redite alors.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, pas du tout. Au contraire, c'est très bien que tu le redises. Je suis d'accord. C'est quelque chose qui mérite d'être mentionné. Il faut qu'on avance là-dessus.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Même si certains font l'effort de l'intégrer dans la hiérarchie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ça le problème, c'est que c'est faisable. Ce qui m'ennuie beaucoup, mais on ne va pas s'attarder là-dessus, c'est qu'il y a plein de situations où c'est faisable et où cela n'est pas fait, alors que cela devrait être très important. C'est un peu dommage.

Dernière question de Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Merci, Pierre. Je ne vais pas revenir sur la qualité de vie. C'est un vrai et beau sujet. J'ai juste une question sur la courbe de survie. Comme l'a dit Serge, cette étude est un peu osimertinib précoce ou osimertinib même pas spécialement tardif, pas très longtemps après. Indépendamment des remarques de Sylvie et de la méthodologie, la capacité à avoir une différence de survie dans un essai où 80 % des gens ont accès aux médicaments actifs et très actifs dans l'immédiat, comme le montrent les courbes de PFS, me semble très compromise. Cela renvoie à un élément d'évaluation.

En caricaturant à l'extrême, parce qu'on n'a pas beaucoup de temps, on dit que la revendication du laboratoire paraît raisonnable, qui est de dire que c'est une ASMR IV, grosse différence de PFS, pas de différence de survie, suivi, peu d'événements de décès, etc. Dans certains essais, on voit un jour la différence de survie apparaître et on dit que cela passe de l'ASMR IV à l'ASMR III. Mais là, d'une façon générale, on pourrait avoir des médicaments qui sont très actifs, qui ne créeront jamais dans un essai randomisé de phase III une différence de survie, et ils vont rester « plantés » à une ASMR IV de façon définitive.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il faut des méthodes statistiques pour prendre en compte le fait que les malades ont *switché*. Il existe aussi des méthodes de censure par

pondération inverse sur les poids de censure, cette fois-ci, et pas sur les poids de probabilité de traitement, qui sont tout à fait possibles, ou des *rank preserving accelerated failure time*. On le voit parfois dans les dossiers. À mon avis, le fait qu'il y ait un *switch*, c'est prévu dès le départ. Éthiquement, pour les malades, je trouve que c'est bien. Le fait qu'on veuille après voir si cette stratégie en termes de traitement de *policy* modifie tout de même ce qui se passe pour les patients, je ne trouve pas cela inintéressant de savoir qu'effectivement, de temps en temps, on pourrait aussi imaginer que les rattraper après la progression, cela ne suffit pas. La question en ITT me semble intéressante. Il y a des *estimands* qui permettent aussi de répondre à la question de ce qui se passe dans une population hypothétique où le *switch* n'existe pas. Ça existe aussi. Les deux sont possibles. Je ne sais pas si cela répond à ta question.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Si, très bien. Parfait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Serge pour ton topo et tes réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Le Docteur Serge Kouzan quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Étienne, désolé. Tu peux faire ton commentaire maintenant, mais il faut qu'on avance, on a trop de retard.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'était une question proche de celle de Thierry. La question était de savoir s'il fallait faire de l'osimertinib d'emblée ou au moment de la progression, notamment radiologique qui concerne quasiment 80 % des patients du bras placebo, au moins 15, ce qu'on comprend bien, puisqu'on les a laissés après la radiothérapie avec un cancer qui était seulement stable. C'était surtout sur la pertinence clinique de la progression radiologique. Ce qui m'intéressait, c'est qu'on ne voit pas d'influence de la progression sur soit une dégradation de la qualité de vie, soit des événements de survie globale. Ils ont tout de même tous quasiment progressé à moins 15 et ils sont tous rattrapés.

Je me demandais si l'intensité de la surveillance radiologique faite dans l'étude, c'était la même chose que ce qui était fait en vie réelle. En d'autres termes, ne capte-t-on pas les progressions plus tôt dans l'étude que ce qu'on le capterait dans la vie réelle ? On a l'impression que si on les traite assez rapidement au moment d'une progression radiologique, il n'y a pas forcément de pertinence clinique des événements de PFS sur des critères plus cliniquement pertinents. Je ne sais pas si je suis clair. Il y avait autant de scanners que ce qu'on fait d'habitude ? Je suis étonné que de progresser, cela n'a aucune influence, pour l'instant, sur la survie, comme si aucun patient n'était mort d'une progression rapidement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas si Sylvie a un élément de réponse.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était la dissociation entre la différence qu'on observe sur un critère de progression. C'est pratiquement les seuls événements observés. C'est plus de 80 %. La différence est quasiment très faible et très retardée sur les courbes de survie. Cela rejoint ce que j'avais déjà demandé dans le cancer du poumon : quelle est la pertinence pour

le malade ? Surtout que Serge m'a déjà dit qu'une progression radiologique n'a pas forcément d'impact clinique pour le malade.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Cela doit dépendre aussi de l'intensité de la surveillance radiologique qui est faite.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- De toute façon, ce sont des données qui sont censurées par intervalles puisque c'est lié. Ce n'est jamais pris en compte dans les analyses. On voit bien que les courbes de PFS sont toujours en marches d'escalier. C'est sûr que dans cet essai, tu as raison de le souligner, Étienne, cela souligne encore plus ce que j'avais mis en limite principale : c'est le choix de ce critère de jugement comme critère principal, plus par rapport à sa pertinence clinique. On rejoint ce qu'on discutait après sur le fait qu'on les change de traitement et qu'on ne verra pas de bénéfices en survie. Mais en soi, cela pose la deuxième question à laquelle on ne peut pas vraiment répondre aujourd'hui : est-ce bien utile de se précipiter à les traiter ?

Je notais surtout qu'il manque des informations sur quelle est la survie après progression ? Pour savoir si le fait d'avoir été traité d'emblée par osimertinib donne une perte de chance après. Comment les traite-t-on après progression, les malades ? Alors que dans le bras placebo, quand ils progressent, ils ont accès à ce traitement. Ce sont des questions souvent intéressantes auxquelles on ne répond pas avec ces schémas, puisque tout est fait à partir de la randomisation.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ne pourrait-on pas leur faire bénéficier d'attendre un peu ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est une question à se poser. J'ai vu ça aussi sur un dossier sur le cancer du sein où on se demande si l'application d'une immunothérapie ou d'une chimio ou quel que soit le traitement, n'a-t-il pas des répercussions sur le traitement des progressions une fois qu'elles arrivent ? C'était ma question plus générale sur la cancérologie dans son ensemble, ou en hématologie. Le fait d'avoir donné un traitement en première ligne, ne modifie-t-il pas après la façon dont ils sont accessibles ? Ne va-t-on pas sélectionner des cellules particulières ? N'y a-t-il pas des mécanismes de résistance ? Des choses comme cela. Je me demandais ce que vous en pensiez d'une façon plus générale par rapport à la question de traiter d'emblée ou à la rechute. Cela intervient-il aussi ou pas ? Un grand silence.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- C'est très pertinent. Le fait est que là, quand les gens progressent sous le médicament d'étude, d'ailleurs, Serge l'a dit, après on bricole, ils deviennent extrêmement démunis.

Pour revenir sur le point que tu citais, sur les hypothèses de départ par rapport au point d'atterrissage, tout se passe comme s'ils avaient été surpris par une forme d'efficacité de leur médicament, d'une certaine façon. Ce sont des TKI de générations successives, etc.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je me demandais si ce n'est pas pour cela qu'ils ont mis la survie en deuxième.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, je pense.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pourquoi l'ASMR dans la stratégie ? Parce que c'est l'ASMR en général ? Parce que c'est moche d'écrire versus placebo ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, parce qu'ils se sont comparés à rien. Je crois que le durvalumab, ce n'est pas un comparateur pertinent.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, c'est ça.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il faut exclure le durvalumab si on met dans la stratégie, parce qu'on ne sait pas.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ça.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il n'est pas indiqué le durvalumab, d'après ce que j'ai compris, sur les EGFR, sur ce type de patients, il n'est pas indiqué. Il faut des anti-PD1, il y a 1 %, et ils ont exclu justement parce que cela ne fonctionne pas sur ces patients.

Un intervenant.- Oui, tout à fait.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il a une AMM dans ce contexte, non ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Non, pas du tout.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il a la même AMM sans ciblage de l'EGFR. On vous propose de voter non pas par rapport à la stratégie, mais par rapport à la surveillance qui est dans le comparateur de l'étude.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT. Je voulais rebondir sur ce que disait Étienne. Les arguments qu'il a présentés, c'est-à-dire le fait qu'on traite immédiatement ou qu'on traite à la progression et qu'on rattrape une survie globale identique pour une maladie aussi grave, aussi rapidement évolutive qu'un cancer du poumon, à contrario, c'est également un argument fort pour l'activité intrinsèque de ce produit et l'efficacité antitumorale très importante de ce produit.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est sûr.

Un chef de projet pour la HAS. J'avais la même remarque qu'a faite Hugues. Pour répondre à la question de Sylvie, si on se place à la place du patient qui a été opéré, qui n'est plus en progression, il a eu la chimio-radiothérapie, il est en « rémission », pour lui, qu'est-il attendu ? Pour l'OS, on n'a pas la réponse, mais pour le patient, il ne veut plus avoir de récurrence. La survie sans progression qui a été démontrée dans l'essai répond en partie à cette question du patient. Ces patients récidivent moins vite, au moins dans le temps, et probablement peu par rapport à ceux laissés à la surveillance seule, même si on sait qu'ils seront rattrapés par un traitement de première ligne s'ils font une récurrence à distance.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a longtemps, j'ai fait une étude dans la leucémie lymphoïde chronique avec un clinicien sur ce que préfèrent les malades prendre un traitement tout de suite pour diminuer le risque de rechute, ou attendre la progression pour être traités, dans la mesure où dans un cas, il va y avoir de la toxicité. Je ne suis pas sûre que tout le monde choisisse la même option.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- À la réserve près que là, on est dans une maladie particulièrement grave, particulièrement évolutive. La leucémie lymphoïde chronique, on fait bien sa vie avec une maladie, d'une certaine façon, pour la plupart des patients.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il faudrait mieux le demander aux patients, plutôt qu'aux cliniciens.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On avait demandé aux patients, mais on a monté une étude pour demander aux patients ce qu'ils préféraient. Tout le monde ne disait pas la même chose.

Un chef de projet pour la HAS.- La rechute peut être péjorative dans ce cas. Des métastases cérébrales ou osseuses, les suivies seront beaucoup plus courtes que la récurrence locale.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. Le bureau était favorable à un SMR important et à une ASMR, on hésitait entre IV et V en attendant la discussion qu'on vient d'avoir. Je ne vous en dis pas plus à ce stade et je vous laisse voter. J'ai oublié de vous parler de l'ISP. N'oubliez pas l'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour pas d'ISP, SMR important, et ASMR IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Peut-être qu'on peut l'adopter sur table.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, ça marche.