

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
21 septembre 2016***Date d'examen par la Commission : 8 juin 2016**L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 22 juin 2016
a fait l'objet d'une audition le 21 septembre 2016.***osimertinib****TAGRISSO 40 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 300 476 4 4)

TAGRISSO 80 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 300 476 5 1)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	L01XE35 (inhibiteur de tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« TAGRISSO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. »

SMR	Important.
ASMR	Prenant en compte les seules données disponibles non comparatives ne permettant pas de quantifier l'apport thérapeutique de TAGRISSO et dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus la chimiothérapie, la Commission considère que TAGRISSO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents (cf. paragraphe 06).
ISP	Il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité TAGRISSO dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TAGRISSO peut représenter un traitement de première intention chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation EGFR T790M ayant progressé pendant ou après un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR. Dans l'attente des données comparatives, sa place par rapport à la chimiothérapie ne peut être précisée.</p> <p>Chez les patients d'emblée porteurs de la mutation EGFR T790M et non prétraités par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR, faute de donnée clinique, la place de TAGRISSO ne peut être définie.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	02/02/2016 (procédure centralisée) Une AMM « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour. Cette AMM est accompagnée d'obligations et exigences (cf. paragraphe 09.5 Programme d'études). PGR Européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription hospitalière réservée aux spécialistes et services en cancérologie et oncologie médicale.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteur de protéine tyrosine kinase L01XE35 osimertinib

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité TAGRISSO (osimertinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

TAGRISSO est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant la mutation EGFR, présente dans 10 à 15% des cancers bronchiques non à petites cellules, et la mutation T790M retrouvée chez environ 50 à 60 % des patients prétraités par ITK anti EGFR et constituant un facteur de résistance à ces traitements. Dans de rares cas (environ 1 %), la mutation T790M est retrouvée dès le diagnostic établi.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TAGRISSO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M (récepteur du facteur de croissance épidermique). »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. En cas d'oubli d'une prise de TAGRISSO la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose. TAGRISSO peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure.

Adaptations posologiques

Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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 INCA¹, 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.

Au stade localement avancé ou métastatique, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique. En première ligne et en présence d'une mutation de l'EGFR, une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR (gefitinib IRESSA, erlotinib TARCEVA ou afatinib GIOTRIF) est préconisée. La majorité des patients vont progressivement acquérir une résistance à ces traitements en raison de l'apparition fréquente de nouvelles mutations sur le gène codant pour le récepteur à l'EGF. La mutation T790M est ainsi retrouvée chez 50 à 60 % des patients ayant développé une résistance aux ITK anti EGFR alors qu'elle n'est d'emblée présente que dans environ 1% des cas^{1 2 3}.

En deuxième ligne, le traitement de référence est une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine) à une des molécules suivantes : gemcitabine, vinorelbine, taxanes (docétaxel et paclitaxel) ou pemetrexed. L'ajout du bévacizumab (AVASTIN) peut être préconisé en l'absence de contre-indication, et chez les patients ayant un indice de performance 0-1^{1 2 3}.

Malgré ces traitements, au stade localement avancé ou métastatique, les CBNPC restent des maladies incurables de mauvais pronostic avec un pourcentage de survie à 5 ans inférieur à 5%^{4 5}. Il persiste donc un besoin médical important pour de nouveaux traitements augmentant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

¹ INCA. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015.

² Reck M et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2014; 25 (suppl 3): iii27-iii39.

³ NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. Version 4 (2016).

⁴ Site de l'American Cancer Society <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates> page consultée le 02/05/2016

⁵ Cetin K et al. Survival by histologic subtype in stage IV non small cell lung cancer based on data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Clin Epidemiol 2011; 3: 139-48.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Inhibiteur de tyrosine kinase						
IRESSA (<i>gefitinib</i>) <i>AstraZeneca</i>	Oui	CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.	04/11/2009	Important	En traitement de 1 ^{ère} ligne : ASMR IV par rapport à carboplatine plus paclitaxel. En traitement de 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} ligne : ASMR V dans la prise en charge habituelle.	Oui
TARCEVA (<i>erlotinib</i>) <i>Roche</i>	Oui	1. Première ligne de traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR. 2. Traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. 3. Traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie.	1. 06/06/2012 2. 15/03/2006 3. 22/06/2011	1 et 2 : Important 3 : Insuffisant	1. ASMR IV, comme IRESSA, par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine. 2. ASMR IV en 3 ^{ème} ligne de traitement du CBNPC dans le cadre de la prise en charge habituelle. ASMR V en deuxième ligne de traitement du CBNPC compte tenu de l'absence de données de comparaison directe par rapport aux comparateurs admis en deuxième ligne (docétaxel, pemetrexed). 3. Sans objet.	Oui
GIOTRIF (<i>afatinib</i>) <i>Boehringer Ingelheim</i>	Oui	En monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti-EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR	19/02/2014 (réévaluation en cours)	Important	ASMR V dans la prise en charge du CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation(s) activatrice(s) de l'EGFR en première ligne.	Oui
Chimiothérapies						
GEMZAR (<i>gemcitabine</i>) <i>Lilly</i> Et ses génériques	Non	En association avec le cisplatine : traitement en 1 ^{ère} ligne des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique. Un traitement par gemcitabine en monothérapie peut être envisagé chez les patients âgés ou chez ceux ayant un indice de performance de 2.	AMM datant du 22/06/1996 avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	Sans objet.	Oui

NAVELBINE (vinorelbine) Pierre Fabre Médicament Et ses génériques	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	AMM datant du 11/4/1989 avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	Sans objet.	Oui
TAXOL (paclitaxel) Bristol-Myers Squibb Et ses génériques	Non	En association avec le cisplatine pour le traitement du CBNPC chez les patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie.	01/03/2000	Important	ASMR V par rapport aux associations à base de dérivés de la podophyllotoxine et de cisplatine.	Oui
TAXOTERE (docetaxel) Sanofi-Aventis Et ses génériques	Non	1. Traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique, après échec d'une chimiothérapie antérieure. 2. En association au cisplatine dans le traitement du CBNPC non résécable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication.	1. 20/12/2000 2. 21/07/2004	Important	1. ASMR III par rapport aux traitements palliatifs et aux chimiothérapies à même visée thérapeutique. 2. ASMR IV par rapport à l'association vinorelbine-cisplatine.	Oui
carboplatine et cisplatine	Non	-	-	-	-	Oui
Thérapie ciblée						
AVASTIN (bevacizumab) Roche	non	En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, dans le traitement de 1 ^{ère} ligne chez les patients adultes atteints de CBNPC, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.	14/05/2008 (réévaluation en cours)	Important	En l'état actuel des données et dans l'attente des résultats définitifs de l'étude AVAIL, la commission considère qu'AVASTIN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

La spécialité OPDIVO (nivolumab, laboratoire Bristol-Myers Squibb) a récemment obtenu une extension d'indication dans le CBNPC non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, mais n'a pas été à ce jour évaluée par la commission de la Transparence dans cette indication.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

En première ligne de traitement, les inhibiteurs de tyrosine kinase sont les comparateurs cliniquement pertinents. En deuxième ligne de traitement, les chimiothérapies associées ou non au bévacicumab représentent les comparateurs les plus cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

TAGRISSO dispose actuellement d'une AMM dans les pays membres de l'EMA (évaluation de la prise en charge en cours) et aux Etats-Unis où le libellé est le suivant : « TAGRISSO is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), as detected by an FDA-approved test, who have progressed on or after EGFR ITK therapy ».

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de deux études non comparatives :

- l'étude de phase I/II « AURA », qui s'est déroulée en 3 phases : une phase de recherche de dose, une phase d'extension des doses étudiées⁶ et une phase d'extension à la dose retenue par l'AMM (80 mg/jour). Seuls les résultats de cette dernière phase sont détaillés dans cet avis (« AURA extension ») ;
- l'étude de phase II « AURA 2 ».

Les études AURA extension et AURA 2, de méthodologies similaires, sont rapportées de façon conjointe dans cet avis.

08.1 Efficacité

8.1.1 AURA 2 et AURA extension

8.1.1.1 Méthodologies

	Etude AURA 2 et AURA extension (non publiées)
Objectif principal de l'étude et population étudiée	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutation EGFR et T790M ayant progressé après une ou plusieurs lignes de traitement dont un ITK anti EGFR.
Méthode	Etudes de phase II non comparatives.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- âge > 18 ans (20 ans au Japon) ;- CBNPC localement avancé ou métastatique confirmé (cytologie ou histologie) non éligible à la chirurgie curatrice ou à la radiothérapie ;- tumeur ayant progressé après une ou plusieurs lignes de traitement dont un ITK anti EGFR ;- mutations EGFR et T790M confirmées.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- traitement antérieur par :<ul style="list-style-type: none">o ITK EGFR (erlotinib, géfitinib ou afatinib) pendant les 8 jours (ou équivalent de 5 demi-vies) précédant la 1^{ère} administration d'osimertinib ;o chimiothérapie, médicament à l'essai ou tout autre traitement à visée anti tumorale pendant les 14 jours précédant la 1^{ère} administration d'osimertinib ;o osimertinib ou (AURA 2 uniquement) rociletinib ;o chirurgie dans les 4 semaines précédant la 1^{ère} administration d'osimertinib ;o inhibiteur du CYP 2C8o inhibiteur ou induction du CYP 3A4 ;o radiothérapie à champ large dans les 4 semaines précédant la 1^{ère} administration d'osimertinib ;o AURA extension uniquement : radiothérapie à champ limité (palliative) dans les 7 jours précédant précédant la 1^{ère} administration ;o AURA 2 uniquement : traitement par un médicament à l'essai pendant les

⁶ Jänne PA et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015; 372:1689-99.

	<p>l'équivalent de 5 demi-vies de la molécule précédant la 1^{ère} administration d'osimertinib ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - compression médullaire ou métastases cérébrales sauf si asymptomatiques, stables et ne nécessitant pas de corticothérapie pendant les 4 semaines précédant l'inclusion ; - intervalle QT > 470 ms ou facteur susceptible d'induire une augmentation de l'intervalle QT, - anomalie du rythme, de la conduction ou de morphologie à l'ECG, - intervalle PR>250 msec.
Déroulement de l'étude	Tous les patients ont reçu de l'osimertinib à la dose de 80 mg/jour.
Critère de jugement principal	Pourcentage de réponse globale (réponse complète ou partielle) évalué par un comité de relecture.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - pourcentage maladie contrôlée, définie comme l'obtention d'une réponse complète, partielle ou une maladie stable pendant au moins 6 semaines, - durée médiane de la réponse tumorale, - survie sans progression, - survie globale.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le recrutement de 175 patients dans chacune des deux études était nécessaire pour observer un pourcentage de réponse globale estimé à 40% avec une précision de +/- 8% (PRG=40% IC95% = [33% ; 47,4%]).
Analyse statistique	<p>Toutes les analyses ont été descriptives et réalisées en ITT modifié (tout patient inclus et ayant reçu au moins une dose de traitement). La survie sans progression a été estimée avec la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p>Une analyse en sous-groupe selon le nombre de lignes antérieures de traitement reçues par le patient (1 versus 2 ou +) était prévue au protocole.</p>

8.1.1.2 Résultats

Les résultats présentés dans cet avis correspondent à l'analyse intermédiaire prévue au protocole effectuée au 01/11/2015 après un suivi minimum de 12 mois.

► Populations étudiées

Un total de 411 patients a été inclus dans ces deux études : 201 dans l'étude AURA extension et 210 dans l'étude AURA 2. Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les deux études : âgés de 62,2 ans en moyenne, ils étaient majoritairement de sexe féminin (67,9 %) atteints d'un CBNPC de type adénocarcinome (96,2 %) au stade métastatique (96,1 %) avec atteinte viscérale (83 %). Six patients n'étaient pas porteurs de la mutation T790M selon le test centralisé, et n'auraient pas dû être inclus dans ces études.

Environ 32 % des patients étaient en échec d'une ligne de traitement, 23 % de deux lignes de traitements, 17 % de 3 lignes de traitements, et 28 % de 4 lignes de traitement ou plus. La totalité des patients avaient été traité par au moins un ITK anti EGFR et 41 % par deux ou plus.

► Critère de jugement principal

Le pourcentage de réponse globale, parmi les patients évaluables (397) a été de 66,0 % IC95 % = [61,1 ; 70,65]. Ces réponses ont été largement partielles (98 %) et seulement 6 réponses complètes ont été observées (cf. tableau 1 pour l'ensemble des résultats sur ce critère).

Tableau 1 : pourcentage de réponse globale, population évaluable (n=397/411)

	AURA extension N=201	AURA 2 N=210	Total N=411
nombre de patients évaluables	198	199	397
réponse globale (selon le comité de relecture), n (%)	122 (61,6)	140 (70,4)	262 (66,0)
réponse complète, n (%)	0	6 (3,0)	6 (1,5)
réponse partielle, n (%)	122 (61,3)	134 (67,8)	256 (64,5)
réponse globale en 2 ^{ème} ligne, n (%)	38 (62,3)	46 (73,0)	84 (67,7)
réponse globale en 3 ^{ème} ligne et plus, n (%)	84 (61,3)	94 (69,1)	178 (65,2)

► Critères de jugement secondaires

- Pourcentage de contrôle de la maladie et durée médiane de réponse

Le pourcentage de maladie contrôlée, définie comme l'obtention d'une réponse complète, partielle ou une maladie stable pendant au moins 6 semaines, a été de 90,9 % IC95% = [87,7 ; 93,6] (90,4% dans l'étude AURA extension et 91,5 % dans l'étude AURA 2).

Parmi les patients ayant obtenu une réponse objective (n=262), 116 ont par la suite progressé ou sont décédés. La durée médiane de la réponse tumorale a été de 12,5 mois IC95% = [11,1 ; NC] (15,2 mois dans l'étude AURA extension et 11,4 mois dans l'étude AURA 2).

- Survie sans progression (SSP)

Après un suivi médian de 13 mois, le médiane de survie sans progression a été de 11,0 mois IC 95 % = [9,6 ; 12,4] cf. tableau 2 pour l'ensemble des résultats.

Tableau 2 : survie sans progression dans les études AURA extension et AURA 2 et résultats groupés (population ITTm)

	AURA extension N=201	AURA 2 N=210	Total N=411
Médiane de SSP (mois)	12,3	9,9	11,0
IC 95%	[9,5 ; 13,8]	[8,5 ; 12,3]	[9,6 ; 12,4]
SSP à 3 mois (%)	81,5	85,0	83,3
IC 95%	[75,3 ; 86,2]	[79,3 ; 89,2]	[79,3 ; 86,6]
SSP à 6 mois (%)	70,0	70,9	70,4
IC 95%	[63,0 ; 75,9]	[64,1 ; 76,7]	[65,7 ; 74,7]
SSP à 9 mois (%)	57,6	56,3	56,9
IC 95%	[50,3 ; 64,2]	[49,1 ; 62,9]	[51,8 ; 61,6]

- Survie globale

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucune des deux études après un suivi médian de 13,8 mois dans l'étude AURA extension et de 13,0 mois dans l'étude AURA 2.

A titre d'information, sur les 411 patients de ces deux études, 98 patients sont décédés (23,8 %), et le pourcentage de survie à 12 mois a été de 78,8 % (IC 95% = [75,6 ; 83,4]).

8.1.2 Comparaison indirecte

Dans l'attente des données comparatives, prévues pour août 2016, le laboratoire a déposé les résultats issus d'une méta-analyse visant à comparer de façon indirecte les données groupées des études AURA extension et AURA 2 et des données historiques groupées issues de 13 publications. Ces publications correspondent majoritairement (n=9/13) à des études observationnelles rétrospectives rapportant des données d'efficacité chez des patients traités par chimiothérapie en 2^{ème} ligne ou plus, après échec d'un traitement par ITK anti EGFR.

Plusieurs faiblesses méthodologiques doivent être soulignées dans cette méta-analyse de comparaison indirecte :

- les différences importantes, en termes de lignes de traitement et de caractéristiques, des patients issus des 13 études historiques, conduisent à une forte hétérogénéité de leur résultats ;
- des différences majeures entre les patients des études AURA extension et AURA 2 et les patients de ces 13 études ne peuvent écartées, en raison de l'absence de prise en compte du statut mutationnel T790M dans les 13 études historiques ;
- en raison du caractère observationnel et rétrospectif de la majorité des études historiques sélectionnées (n=9/13), leur niveau de preuve peut être considéré comme très faible ;
- les biais potentiels liés à un schéma non randomisé, ouvert et comparaison à des données historiques comportent notamment le biais de sélection, le biais de suivi, et le biais de mesure.

Pour toutes ces raisons, cette comparaison indirecte ne permet pas une évaluation sans biais de la quantité de l'effet et ne peut donc être retenue. A titre indicatif, seules les données groupées des 13 études sont rapportés ci-dessous :

Pourcentage de réponse globale

Ce critère a été analysé dans 12 études, toutefois les résultats d'une étude (évaluant l'efficacité de la chimiothérapie en 3^{ème} ligne thérapeutique et plus) rapportant un pourcentage de réponse faible (3%) ont été exclus. L'analyse groupée des 11 études retenues, selon un modèle à effets aléatoires sur ce critère, suggèrent un pourcentage de réponse globale de 23% IC95% = [0,18 ; 0,28].

Survie sans progression et survie globale

L'analyse groupée des études suggère :

- une médiane de survie sans progression (analysée dans 8 études) de 7,0 mois ;
- une médiane de survie globale (analysée dans 6 études) de 17,1 mois.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques (analyse groupée des études AURA extension et AURA 2)

La presque totalité des patients (98,8 %) a présenté au moins un événement indésirable (EI). Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un EI de grade 3 ou plus a été de 36,3 % et au moins un EI grave de 26,0 %. Quatorze événements indésirables ont conduit au décès du patient (cf. tableau 3 pour détail).

Tableau 3 : données de tolérance des études AURA extension et AURA 2

	AURA extension N=201	AURA 2 N=210	Total N=411
Au moins un EI, n (%)	199 (99,0)	207 (98,6)	406 (98,8)
Au moins un EI de grade 3 ou +, n (%)	77 (38,3)	72 (34,3)	149 (36,3)
Au moins un EI grave, n (%)	55 (27,4)	52 (24,8)	107 (26,0)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	7 (3,5)	7 (3,3)	14 (3,4)
EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, n (%)	15 (7,5)	11 (5,2)	26 (6,3)
EI ayant conduit à une diminution de dose, n (%)	46 (22,9)	45 (21,4)	91 (22,1)

En date du 01/05/2015 (deuxième analyse intermédiaire), les classes de systèmes d'organes (SOC) incluant des EIs de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ont été : affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (8,3%), investigations (5,8%), infections (5,8%) et affections hématologiques et du système lymphatique (3,9%).

Onze pneumopathies interstitielles sont survenues pendant ces 2 études, dont 4 ayant entraîné le décès du patient. Dans les deux études, un allongement de l'intervalle QT médian a été observé : un patient avait un intervalle supérieur à 500 msec, et 11 patients un intervalle supérieur à 60 msec.

8.2.2 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 1/10$) pouvant survenir lors d'un traitement par osimertinib sont les suivants : diarrhée, stomatite, rash, sécheresse de la peau, périonyxis, prurit, numération plaquettaire diminuée, diminution du nombre de leucocytes, et diminution du nombre de neutrophiles.

8.2.3 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	Pneumopathie interstitielle, Allongement de l'intervalle QT
Risques importants potentiels	Toxicité du développement, Réaction cutanée sévère, Diarrhée sévère, Toxicité oculaire, Hépatotoxicité.
Informations manquantes	Exposition au long cours à l'osimertinib, Utilisation pendant l'allaitement, Utilisation chez les insuffisants rénaux sévères, Utilisation chez les insuffisants hépatiques modérés ou sévères, Utilisation chez les patients avec un indice de performance ECOG ≥ 2 , Utilisation chez les patients avec des métastases cérébrales symptomatiques, Interaction médicamenteuse potentielle entre l'osimertinib et les substrats du récepteur pregnane X (PXR) régulés par le CYP 3A4, Inhibition potentielle des transporteurs. Inhibition potentielle de la glycoprotéine P (P-gp), Biodisponibilité orale absolue de l'osimertinib, Utilisation chez les patients de plus de 75 ans.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

L'osimertinib est disponible en France dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative depuis le 07/04/2015 puis dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis le 04/09/2015 pour les patients adultes non éligibles à un essai clinique en cours, atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, porteurs des mutations EGFRm+ et T790M, qui ont progressé pendant ou après un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur de l'EGF, et par une chimiothérapie à base de sels de platine ou en cas d'intolérance à celle-ci.

En date du 24/12/2015, 229 patients avaient été traités par osimertinib dans le cadre de l'ATU de cohorte, dont 112 précédemment traités dans le cadre de l'ATU nominative.

Ces patients étaient âgés de 69 ans en médiane, et étaient majoritairement des femmes (67,8%), non-fumeur (75,9%) atteints d'un adénocarcinome (98,2%) au stade métastatique (98,6%). La mutation T790M avait été retrouvée dès le diagnostic chez 25 patients sur les 228 évaluables (11,4%), les autres l'ayant acquise pendant un traitement par ITK anti EGFR.

Tous les patients avaient été prétraités par ITK anti EGFR (66,2% en 1^{ère} ligne, 37,7% en 2^{ème} ligne) et 83,8% par un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine (41,7% en 1^{ère} ligne, 42,1% en 2^{ème} ligne). Un peu plus d'un tiers (35,3%) étaient intolérants aux sels de platine, et 29 (12,8%) n'en n'avaient jamais reçu.

L'osimertinib a été administré en tant que traitement de 2^{ème} ligne chez 22,8% des patients, de 3^{ème} ligne chez 33,8% des patients, de 4^{ème} ligne chez 19,7% des patients et comme 5^{ème} ligne et plus chez 23,7% des patients.

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'osimertinib repose sur deux études de phases II non comparatives de méthodologie similaire, réalisées chez 411 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutation EGFR T790M traité au préalable par une ou plusieurs lignes de traitement dont un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR. Sur l'ensemble des patients inclus dans ces deux études, 32 % étaient en échec d'une ligne de traitement, 23 % de deux lignes de traitements, 17 % de 3 lignes de traitement, et 28 % de 4 lignes de traitement ou plus.

Après un temps médian de traitement de 13 mois, le pourcentage de réponse globale (critère de jugement principal), parmi les patients évaluables (397) a été de 66,0 % (61,6 % dans l'étude AURA extension et 70,4 % dans l'étude AURA 2). La durée médiane de ces réponses objectives a été de 12,5 mois. Elles ont été majoritairement partielles (98 %) et seulement 6 réponses complètes ont été observées. Concernant les critères de jugement secondaire : la médiane de survie sans progression a été de 11,0 mois [9,6 ; 12,4], et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte.

Dans ces études, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : diarrhée, stomatite, rash, sécheresse de la peau, périonyxis, prurit, nausée, diminution de l'appétit, constipation, toux, fatigue, céphalées, numération plaquettaire diminuée, diminution du nombre de leucocytes et de neutrophiles. Les pneumopathies interstitielles et l'allongement du QT représentent les risques importants identifiés au PGR.

Au total, bien que l'action de l'osimertinib, ciblant la mutation T790M rencontrée chez près de 50% des patients devenu résistant au ITK anti EGFR, soit pharmacologiquement intéressante, il est difficile d'apprécier l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib au vu des données cliniques aujourd'hui disponibles. En effet, celles-ci sont issues d'études non comparatives réalisées chez des patients en échec des ITK anti EGFR très hétérogènes en termes de nombre de lignes antérieures reçues. Aucune donnée ne documente l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib en 1^{ère} ligne chez les patients d'emblée porteur de la mutation T790M (environ 1% des cas).

Les résultats de l'étude de phase III comparative versus un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine en cours chez des patients en échec aux ITK anti EGFR, dont les résultats sont attendus pour août 2016, seront donc nécessaires pour apprécier la quantité d'effet de ce médicament.

08.5 Programme d'études

► Dans le cadre de l'AMM conditionnelle :

L'AMM de TAGRISSO a été conditionnée aux résultats de l'étude AURA3, randomisée, comparative, en ouvert, en cours de réalisation. L'objectif de cette étude est de démontrer la supériorité, en termes de survie sans progression, de l'osimertinib, versus un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine (permetrexed + cisplatine ou carboplatine) chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique EGFR et T790M muté prétraité par ITK anti EGFR. Les résultats de cette étude sont attendus pour août 2016.

► Programme de développement :

Type d'étude	Objectifs	Date des résultats
Etude de phase III « FLAURA », randomisée, double aveugle, comparative.	Comparer l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib versus un ITK anti EGFR (erlotinib ou gefitinib) chez des patients atteints d'un CBNPC EGFR muté localement avancé ou métastatique non traité au préalable.	Q2 2017
Etude de phase III « ADAURA » randomisée, double aveugle, comparative.	Comparer l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib versus placebo dans le traitement adjuvant du CBNPC EGFR muté (stade IB à IIIA) réséqué, prétraité ou non par une chimiothérapie adjuvante.	Q3 2021

► Dans le cadre du PGR :

Type d'étude	Objectifs	Date des résultats
Etude de phase II non comparative	Evaluer la tolérance et l'efficacité de l'osimertinib en Asie Pacifique (Chine, Australie, Corée du Sud) chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique EGFR et T790M muté traité par ITK anti EGFR au préalable.	Novembre 2016
Etude observationnelle non comparative	Déterminer l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib en vie réelle chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique EGFR et T790M muté traité par ITK anti EGFR au préalable	Mai 2019
Etude de phase I non comparative	Collecter des données de tolérance, de pharmacocinétique et d'efficacité évaluant l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib en monothérapie chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique EGFR et T790M muté traité par ITK anti EGFR au préalable avec des métastases cérébrales symptomatique.	Mai 2017
Etude de phase I non comparative	Collecter des données pharmacocinétiques chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou ayant une fonction hépatique normale après une seule dose d'osimertinib.	Mars 2019

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La chirurgie est le traitement de choix des stades précoces du CBNPC. Cependant, une grande proportion de patients est diagnostiquée à un stade avancé de la maladie (environ 30% au stade localement avancé et 40% au stade métastatique) et le stade précoce n'est observé que chez 25 à 30% des patients. Au stade localement avancé ou métastatique la prise en charge thérapeutique repose sur un traitement systémique orienté selon le statut mutationnel EGFR.

En première ligne de traitement du CBNPC EGFR muté, une monothérapie par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) anti EGFR (géfitinib IRESSA, erlotinib TARCEVA ou afatinib GIOTRIF) est préconisée. La majorité des patients vont progressivement acquérir une résistance à ces traitements notamment causée par l'apparition de nouvelles mutations sur le gène codant pour le récepteur à l'EGF. La mutation T790M, est ainsi retrouvée chez 50 à 60 % des patients ayant développé une résistance aux ITK anti EGFR alors qu'elle n'est d'emblée présente que dans environ 1% des cas^{1 7 8}.

En deuxième ligne, le traitement de référence est une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou en cas de contre-indication carboplatine) à une des molécules suivantes : gemcitabine, vinorelbine, taxanes (docétaxel et paclitaxel) ou pemetrexed. L'ajout du bévacicumab (AVASTIN) peut être préconisé en l'absence de contre-indication, et chez les patients ayant un indice de performance 0-1^{1 2 3}.

Place de TAGRISSO (osimertinib) dans la stratégie thérapeutique :

TAGRISSO peut représenter un traitement de première intention chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique porteur de la mutation EGFR T790M ayant progressé pendant ou après un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR. Dans l'attente des données comparatives, sa place par rapport à la chimiothérapie ne peut être précisée.

Chez les patients d'emblée porteurs de la mutation EGFR T790M non prétraités par inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR, faute de donnée clinique, la place de TAGRISSO ne peut être définie.

Dans toutes les situations, l'instauration d'un traitement par TAGRISSO ne peut se faire qu'après mise en évidence de la mutation EGFR T790M. La recherche de cette mutation peut être effectuée sur ADN tumoral circulant et/ou biopsie tumorale.

⁷ Reck M et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2014; 25 (suppl 3): iii27-iii39.

⁸ NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. Version 4 (2016).

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer bronchique non à petites cellules est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ TAGRISSO peut être un traitement de 1^{ère} intention.

▶ Intérêt de santé publique :

En France, le cancer bronchique est la 1^{ère} cause de mortalité par cancer tous sexes confondus. En termes d'incidence, il se situe au 2^{ème} rang des cancers masculins et au 3^{ème} rang des cancers féminins. Il constitue un poids majeur sur la santé publique. Celui représenté par la population susceptible de bénéficier de TAGRISSO (patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M), peut être considéré comme faible du fait du nombre très restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données cliniques disponibles, issues essentiellement d'études de phase II non comparatives montrant un pourcentage de réponse globale pour deux tiers des patients et pour une durée médiane d'environ 12 mois, une survie sans progression d'environ 11 mois et une médiane de survie globale non atteinte, l'impact de l'osmertinib en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie est difficilement quantifiable. La transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée notamment du fait du profil des patients traités en vie réelle qui risque de différer de celui des patients des études (le nombre de lignes thérapeutiques antérieures reçues par les patients étant très hétérogène dans les essais). Par ailleurs, au même titre que les chimiothérapies orales, TAGRISSO est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation du système de soins (hospitalisations évitées, transfert de prise en charge en consultations) qui n'est toutefois pas documenté.

La spécialité TAGRISSO ne semble donc pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité TAGRISSO dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TAGRISSO est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M » et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte les seules données disponibles non comparatives ne permettant pas de quantifier l'apport thérapeutique de TAGRISSO et dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus la chimiothérapie, la Commission considère que TAGRISSO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents (cf. paragraphe 06).

010.3 Population cible

La population cible de TAGRISSO est celle des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M :

- un total de 45 222 nouveaux cas de cancer du poumon a été estimé en 2015⁹,
- les CBNPC représentent près de 85% de l'ensemble des cancers du poumon, soit 38 439 nouveaux patient par an¹⁰,
- lors du diagnostic initial de la maladie, on estime à ¹⁰:
 - o 65% (24 985 patients) la part des stades IIIB et IV non opérables,
 - o 35% (13 454 patients) la part du stade localisé, éligible à une prise en charge initiale chirurgicale ou radiothérapeutique, mais dont 2 sur 5 vont récidiver (5 382 patients) et seront éligibles à un traitement systémique.
- environ 10% sont porteurs d'une mutation du gène EGFR, soit 3 027 nouveaux patients par an,
- la mutation T790M serait d'emblée présente dans environ 1% des cas, et chez 50 à 60% des patients prétraités par ITK anti EGFR en échec de ces traitements¹¹, soit environ 30 patients en 1^{ère} ligne et entre 1 513 et 1 816 patients en 2^{ème} ligne.

Au total, la population cible de TAGRISSO est au maximum de 1 850 patients par an.

A titre d'information, entre le 07/04/2015 et le 24/12/2015, 302 patients ont été traités en France par TAGRISSO dans le cadre de son ATU (nominative puis de cohorte).

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

La Commission souhaite disposer des données mentionnées au 8.5 dès que celles-ci seront disponibles.

⁹ INCA Incidence nationale du cancer du poumon. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/12-cancer-poumon/36-incidence-france-cancer-poumon.html#ind3> page consultée le 02/05/2016.

¹⁰ Locher C et al. Major changes in lung cancer over the last ten years in France: the KBP-CPHG studies. Lung Cancer 2013; 81: 32-8

¹¹ EPAR TAGRISSO. EMA/CHMP/15445/20165 17 décembre 2015