

CIS : 6 036 851 2 et 6 046 309 5

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE  
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS  
« TAGRISSO 40 mg, comprimé pelliculé  
TAGRISSO 80 mg, comprimé pelliculé »**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE  
EN APPLICATION DU 2<sup>ème</sup> ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : le 22 juillet 2024, complétée les 31 juillet 2024 et 14 août 2024

Nom du demandeur : ASTRAZENECA

Dénomination des médicaments : TAGRISSO 40 mg, comprimé pelliculé et TAGRISSO 80 mg, comprimé pelliculé

DCI/nom de code : Osimertinib

Indication thérapeutique revendiquée: TAGRISSO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résécable (stade III), avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimioradiothérapie à base de platine.

**Avis de l'ANSM :**

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments TAGRISSO 40 mg, comprimé pelliculé et TAGRISSO 80 mg, comprimé pelliculé dans l'indication thérapeutique :**

**« En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résécable (stade III), avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimioradiothérapie à base de platine. »**

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date :

Signature :

**Annexes :**

- Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

## Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2<sup>ème</sup> alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1<sup>o</sup> du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce (AAP) est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

TAGRISSO (osimertinib) dispose d'ores et déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée octroyée le 2 février 2016. Il est indiqué en monothérapie ou en association dans plusieurs situations de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), cf [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_fr.pdf).

Une extension d'indication dans la même indication que celle revendiquée dans le cadre de l'AAP est actuellement en cours d'instruction par l'agence européenne du médicament (EMA).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

### - Au plan de la qualité pharmaceutique et préclinique :

Le médicament disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

### - Au plan de la qualité clinique :

L'osimertinib est un inhibiteur de tyrosine-kinase (ITK). C'est un inhibiteur irréversible des EGFR porteurs de la mutation activatrice (EGFR<sup>m</sup>) et de la mutation de résistance aux ITK T790M.

### Besoin médical / Nombre de patients estimé :

Le cancer du poumon est le 2<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3<sup>ème</sup> chez la femme avec 52 777 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2023, dont 63 % chez l'homme<sup>1</sup>. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %) réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 100 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1<sup>er</sup> rang des décès par cancer en France (-1,6% par an chez l'homme, +3% par an chez la femme).

Dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), qui représentent près de 85 % de l'ensemble des cancers du poumon (soit 44860 patients), une mutation activatrice du récepteur à l'EGF (EGFR) est retrouvée dans près de 15% des cas<sup>5</sup> (soit 6729 patients mutés EGFR toutes mutations confondues). Les mutations dites « communes » de l'EGFR, à savoir les mutations par délétions dans l'exon 19 et les substitutions L858R sont retrouvées en France dans près de 70% des mutations de l'EGFR<sup>3</sup>.

La recherche des mutations de l'EGFR, récepteur impliqué dans une voie de prolifération et de survie cellulaire, doit systématiquement être réalisée dans le cadre du bilan diagnostique selon les recommandations de l'institut national du cancer (INCa)<sup>4</sup>, et conditionne la prise en charge thérapeutique.

Malgré les avancées réalisées en termes de détection de ces cancers, la majorité des cancers du poumon est diagnostiquée lorsque la maladie est localement avancée ou métastatique. Plus de 20% des patients sont en effet diagnostiqués au stade localement avancé, dont plus de 70% sont non résécables<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Institut National du Cancer (INCa). Panoramas des Cancers en France. 2023.

<sup>2</sup> HAS -Guide du parcours du soin –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique –Cancers broncho-pulmonaire –2013.

<sup>3</sup> Chouaid et al. A Real-World Study of Patients with Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer with EGFR Exon 20 Insertion: Clinical Characteristics and Out. Targeted Oncology. 2021

<sup>4</sup> INCA. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel national de RCP. Mars 2015.

<sup>5</sup> Debieuvre D, Molinier O, Falchero L, Locher C, Templement-Grangerat D, Meyer N, et al. Lung cancer trends and tumor characteristic changes over 20 years (2000–2020): Results of three French consecutive nationwide prospective cohorts' studies. The Lancet Regional Health - Europe. Nov 2022; 22:100492.

A ce jour, la prise en charge des patients non résécables à un stade localement avancé repose sur la chimioradiothérapie (CRT), séquentielle ou concomitante.

A l'issue de la CRT, les recommandations françaises du référentiel régional Auvergne Rhône-Alpes (AURA 2024)<sup>6</sup> et des recommandations internationales (ESMO 2021)<sup>7</sup> préconisent :

- En cas de statut EGFR non-muté : une immunothérapie (traitement par durvalumab) suivie d'une surveillance.
- Chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR, une immunothérapie de consolidation par inhibiteur de point de contrôle (ICI) n'est pas recommandée en raison des résultats de l'étude PACIFIC et PACIFIC-R dans cette population<sup>8 9</sup>.

Malgré la prise en charge actuelle, le pronostic des patients atteints d'un CBNPC non résécable au stade localement avancé ayant des mutations de l'EGFR par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 est défavorable avec une survie sans progression d'environ 9,5 mois à compter de l'instauration de la chimioradiothérapie<sup>1011</sup> et un taux de survie globale à 5 ans compris entre 13 et 36%<sup>12</sup>. De plus, après l'instauration de la chimioradiothérapie chez ces patients, le risque de progression à distance, et notamment de métastases cérébrales, est important et s'élève à environ 60% dans les 12 mois suivants<sup>1314</sup>.

La population cible de cet AP est représentée par les patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutations activatrices de l'EGFR par délétion dans l'exon 19 ou substitution L858R dans l'exon 21 et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimioradiothérapie à base de platine.

En l'état actuel des connaissances et selon le demandeur, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par osimertinib dans l'indication revendiquée de l'AP est estimé à 460 patients par an.

#### Données d'efficacité et sécurité

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette demande d'AAP sont issues de l'étude pivotale LAURA, étude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'osimertinib *versus* placebo chez des patients atteints de CBNPC localement avancé non résécable avec mutations activatrices de l'EGFR (Ex19del ou L858R) ayant reçu précédemment un traitement par CRT.

Le critère principal d'évaluation de l'étude était la survie sans progression (SSP) définie comme le temps écoulé entre la randomisation et l'apparition d'une progression objective de la maladie selon les critères RECIST v1.1 ou la survenue d'un décès (quelle qu'en soit la cause en l'absence d'une progression), évalué par un comité de revue indépendant en aveugle (BICR).

Les principaux critères secondaires d'évaluation, étaient :

- Le taux de réponse objective (TRO) défini par la proportion de patients ayant une réponse complète (RC) ou partielle (RP) évalué par un comité de revue indépendant en aveugle (BICR) selon les critères RECIST v1.1,

<sup>6</sup> Gautheron. Ressources. 2021 [cité 19 avr 2024]. Référentiels et recommandations – Cancer bronchique NON à petites cellules. Disponible sur:

<https://ressources-aura.fr/cancers-cbnpc-referentiels-et-recommandations/>

<sup>7</sup> Passaro A, Leighl N, Blackhall F, Popat S, Kerr K, Ahn MJ, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 1 mai 2022; 33(5):466-87.

<sup>8</sup> Girard N, Bar J, Garrido P, Garassino MC, McDonald F, Mornex F, et al. Treatment Characteristics and Real-World Progression-Free Survival in Patients With Unresectable Stage III NSCLC Who Received Durvalumab After Chemoradiotherapy: Findings From the PACIFIC-R Study. *J Thorac Oncol*. févr 2023;18(2):181-93.

<sup>9</sup> Naidoo J, Antonia S, Wu YL, Cho BC, Thiyagarajah P, Mann H, et al. Brief Report: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III EGFR-Mutant NSCLC: A Post Hoc Subgroup Analysis From PACIFIC. *J Thorac Oncol*. mai 2023;18(5):657-63.

<sup>10</sup> Tanaka K, Hida T, Oya Y, Oguri T, Yoshida T, Shimizu J, et al. EGFR Mutation Impact on Definitive Concurrent Chemoradiation Therapy for Inoperable Stage III Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. déc 2015;10(12):1720-5.

<sup>11</sup> Nassar AH, Kim SY, Aredo JV, Feng J, Shepherd F, Xu C, et al. Consolidation Osimertinib Versus Durvalumab Versus Observation After Concurrent Chemoradiation in Unresectable EGFR-Mutant NSCLC: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Journal of Thoracic Oncology*. 1 juin 2024; 19(6):928-40.

<sup>12</sup> Deslypere G, Gullentops D, Wauters E, Vansteenkiste J. Immunotherapy in non-metastatic non-small cell lung cancer: Can the benefits of stage IV therapy be translated into earlier stages? *Ther Adv Med Oncol*. 4 mai 2018;10:1758835918772810.

<sup>13</sup> Akamatsu H, Kaira K, Murakami H, Serizawa M, Koh Y, Ono A, et al. The impact of clinical outcomes according to EGFR mutation status in patients with locally advanced lung adenocarcinoma who received concurrent chemoradiotherapy. *Am J Clin Oncol*. avr 2014;37(2):144-7.

<sup>14</sup> Ochiai S, Nomoto Y, Watanabe Y, Yamashita Y, Toyomasu Y, Kawamura T, et al. The impact of epidermal growth factor receptor mutations on patterns of disease recurrence after chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a literature review and pooled analysis. *J Radiat Res*. sept 2016;57(5):449-59.

- La survie globale (SG) définie comme le temps écoulé avant la survenue du décès, quelle qu'en soit la cause,

Un total de 216 patients a été randomisé (2 :1) pour recevoir osimertinib (n= 143) ou un placebo (n=73). L'âge médian était de 62,5 ans (intervalle : 36 à 84), avec 31,9% de patients ≥ 65 ans à < 75 ans ; 61,1% étaient des femmes ; 82,4% étaient asiatiques et 17,6% non asiatiques. L'indice de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) à l'inclusion était de 0 (51,4%) ou de 1 (48,6%) ; 69,9% n'avaient jamais fumé ; 98,6% avaient un cancer de stade III non résécable lors du diagnostic initial. La proportion de patients randomisés dans l'étude présentant une maladie de stade IIIB avant la chimioradiothérapie (CRT) (48,6%) était plus importante que celle des patients présentant une maladie de stade IIIA (35,2%) et de stade IIIC (16,2%) et était équilibrée entre les bras de traitement.

Les résultats présentés sont ceux de l'analyse intermédiaire avec une date de gel de la base pour l'extraction des données au 5 janvier 2024 et correspondent à l'analyse principale de la survie sans progression.

A cette date, la médiane de survie sans progression a été de 39,1 mois dans le bras osimertinib et de 5,6 mois dans le bras placebo, soit un gain en valeur absolue de 33,4 mois en faveur du bras osimertinib.

Il a été observé dans le bras osimertinib une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la survie sans progression évaluée par un comité indépendant (critère principal de jugement), avec une réduction de 84% du risque de progression de la maladie ou de décès pour les patients traités [HR de 0,16 ; IC<sub>95%</sub> : [0,10 – 0,24] ; p < 0,001].

De même le taux de réponse objectif (critère de jugement secondaire) est de 57% dans le bras osimertinib *versus* 33% dans le bras placebo [odds ratio de 2,77 IC<sub>95%</sub> : [1,54 ; 5,08], p < 0,0001].

Les données de survie globale (critère de jugement secondaire) sont encore immatures à ce stade (seuls 20% des événements attendus ont été recueillis).

Le profil de sécurité observé dans la population de l'étude LAURA est globalement conforme au profil de sécurité connu de la molécule dans le cadre de son AMM. Les Effets Indésirables (EI) liés à l'activité anti-EGFR (rash, dermatite acnéiforme, stomatite et périonyxis) faisaient partie des EI les plus fréquemment rapportés dans le bras osimertinib. Ces EI étaient généralement de bas grade, non grave et ont rarement conduit à un arrêt de traitement.

**Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments TAGRISSO 40 mg, comprimé pelliculé et TAGRISSO 80 mg, comprimé pelliculé dans l'indication thérapeutique :**

**« En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non résécable (stade III), avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par délétion de l'exon 19 ou substitution de l'exon 21 (L858R) et dont la maladie n'a pas progressé pendant ou après une chimioradiothérapie à base de platine. »**

**Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition dans le cadre de l'AAP des conditionnements conformes à l'AMM, accompagnés systématiquement d'une étiquette conforme à l'annexe IIIA et de la notice papier (annexe IIIB) telles que validées dans le cadre de l'AAP.**