



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 juin 2022

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Seul l'avis d

atoire

1. Audition inscription : LUMYKRAS (sotorasib) (CT-19740) – AMGEN S.A.S.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à l'audition de LUMYKRAS. Nous allons écouter le laboratoire pour l'audition du produit LUMYKRAS, le sotorasib. Notre chef de projet va rappeler les éléments de ce dossier. Ensuite, vous aurez la parole pour une présentation d'un quart d'heure, nous discuterons et nous terminerons par une délibération sur les éléments que vous nous aurez apportés au cours de votre audition. Je donne la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Le laboratoire sollicite une audition suite à l'avis adopté par la commission le 11 mai concernant la demande d'inscription de LUMYKRAS, le sotorasib, dans son indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancées présentant la mutation KRAS G12C et dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur. LUMYKRAS a obtenu une AMM conditionnelle dans cette indication le 6 janvier 2022 et une autorisation d'accès précoce lui a été octroyée dans le même périmètre le 28 avril.

Le dossier repose principalement sur une étude basket de phase I/II non comparative, ainsi que sur des données de comparaison indirectes. Lors de l'examen de ce dossier, la commission a octroyé à LUMYKRAS un SMR faible dont le maintien était conditionné à une réévaluation dans un délai maximum d'un an sur la base des résultats de l'étude de phase III en cours et une ASMR V.

Vous avez notamment considéré que :

- Le rapport efficacité sur effet indésirable était mal établi en raison de l'absence de données comparatives robustes, alors qu'il existait des comparateurs cliniquement pertinents disponibles.
- La faiblesse de la démonstration de son efficacité à partir de données préliminaires issues d'une étude de phase I/II non comparative et des effets indésirables fréquents et graves, notamment à titre d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité.
- LUMYKRAS n'était pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Concernant la SMR, vous avez considéré que LUMYKRAS n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu, compte tenu de la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité fondée sur les données issues d'une phase I/II non comparative, du caractère mal défini de la valeur pronostique et prédictive de la mutation KRAS G12C, de l'incertitude sur l'efficacité relative de ce traitement.

Considérant l'absence de comparaison directe et la faiblesse méthodologique de la comparaison indirecte fournie dans un contexte où une comparaison directe à une alternative thérapeutique disponible avec une méthodologie robuste et possible et du profil de tolérance marquée par une incidence des événements indésirables graves chez plus de la moitié des patients et celle des événements indésirables de grade ≥ 3 chez près de deux tiers des patients.

M^{me} KELLEY.- Il n'y a pas de déport à signaler sur ce dossier.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Le laboratoire a la parole pour un quart d'heure. Merci.

M. CHAUNY.- Bonjour, Monsieur le vice-président. Messieurs, Mesdames les membres de la commission et des services de la HAS. Je m'appelle Jean-Vannak Chauny, directeur Accès au marché chez AMGEN France. Je suis accompagné aujourd'hui du Docteur Béatrice Fiquet, Directrice médicale oncologie et hématologie chez AMGEN, ainsi que d'un expert, le Docteur Maurice Pérol, oncologue spécialiste des tumeurs thoraciques au centre Léon Bérard à Lyon, à qui je laisserai la parole dans quelques instants. Nous vous remercions de nous accueillir aujourd'hui pour l'audition de LUMYKRAS, le sotorasib, dans le traitement du CBNPC avancé présentant la mutation KRAS G12C dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.

La commission a attribué le 11 mai dernier un SMR faible et une ASMR V dans l'indication AMM du produit. Nous souhaitons rappeler que le produit avait fait l'objet d'ATU nominatives depuis décembre 2020, avec plus de 500 patients qui ont pu bénéficier de ce produit sous ce régime spécifique, puis d'une ATU de cohorte depuis juin 2021 avec plus de 1 000 patients qui ont initié le traitement depuis cette période. La HAS a octroyé une autorisation d'accès précoce post-AMM dans cette même indication AMM en tenant compte de l'absence de traitement approprié et du besoin médicale identifié.

Pour ces raisons, le laboratoire AMGEN souhaite que la commission puisse reconsidérer son évaluation et modifier le niveau de SMR attribué pour un SMR important en raison de la réponse que le LUMYKRAS est susceptible d'apporter au besoin médical identifié.

Je vous propose de passer la parole au Docteur Pérol qui reviendra sur un certain nombre d'éléments explicatifs sur la mutation de KRAS G12C et sur les éléments d'efficacité et de tolérance de sotorasib.

Docteur Pérol, je vous laisse la parole.

M. PÉROL.- Bonjour. Je suis le docteur Maurice Pérol, en charge de l'oncologie thoracique au Centre régional de lutte contre le cancer Léon Bérard à Lyon. Vous avez ici mes liens d'intérêts.

Nous allons parler de la protéine KRAS, une protéine qui fonctionne comme un interrupteur, qui peut en position off ou en position on, situation dans laquelle il va activer la division cellulaire. La forme inactive est couplée au GDP, le guanosine diphosphate, alors que la forme active est couplée au GTP, le guanosine triphosphate. Le passage de cette forme inactive à la forme active est déclenché à partir des récepteurs de tyrosine kinase transmembranaire sous-jacent, comme l'EGFR, qui vont permettre de remplacer le GDP par le GTP. Cette forme triphosphate permet d'activer les voies de signalisation sous-jacentes qui concourent à la prolifération, à la division cellulaire en phosphorylant les protéines de ces voies de signalisation. Le retour à la forme inactive se fait par hydrolyse du GTP et cet équilibre entre la forme inactive et la forme active est maintenu de façon très précise dans les cellules normales du fait de son implication sur la division de la cellule.

La survenue d'une mutation du gène KRAS, souvent sous l'effet de l'exposition carcinogène du tabac, va bloquer KRAS dans sa forme active GTP et va fonctionner comme un moteur permanent de la division cellulaire. Ces mutations sont différentes des autres addictions

oncogéniques que l'on observe dans les cancers pulmonaires, comme les mutations de l'EGFR qui sont à l'origine de l'oncogenèse, alors que ces mutations de KRAS surviennent plus tardivement dans le processus de cancérogenèse, comme un accélérateur majeur de la croissance tumorale.

Leur fréquence et leur rôle expliquent qu'on est tenté de les cibler et de les bloquer depuis une trentaine d'années, sans aucun succès. Il est très difficile d'essayer de déloger le GTP de son site de fixation sur la protéine car son affinité pour la protéine est extrêmement forte. Elle est un million de fois supérieure à celle de l'ATP pour l'EGFR, si bien que l'on ne peut pas envisager d'inhibiteurs compétitifs.

Ces mutations de KRAS sont les plus fréquentes des mutations observées dans les adénocarcinomes. Elles sont retrouvées à peu près dans 30 % des cas, souvent associées au tabagisme, plus fréquentes chez les Caucasiens que chez les Asiatiques. Parmi ces mutations hétérogènes, la plus fréquente est la mutation G12C ou une cystéine, le C, remplace une glycine. Ces mutations représentent 14 % des mutations des adénocarcinomes que l'on rencontre dans les adénocarcinomes pulmonaires, comme cela a été retrouvé dans la base ESME en vie réelle.

La présence d'une mutation de KRAS, qui est un phénomène fréquent, est généralement associée à un pronostic défavorable dans la majorité des séries et méta-analyse qui ont analysé son impact pronostic. Cet impact défavorable est en partie lié à l'absence jusqu'ici de traitements spécifiques qui pouvaient inhiber l'activité de cette protéine mutée, à l'opposé des autres addictions oncogéniques pour lesquelles on a des thérapies ciblées qui ont changé l'histoire naturelle de la maladie et qui ont ainsi amélioré leur pronostic.

Jusqu'ici, les adénocarcinomes avec une mutation de KRAS sont traités de manière similaire à l'ensemble des adénocarcinomes pulmonaires sans addiction oncogénique, avec un traitement de première ligne fondé soit sous le pembrolizumab en monothérapie en cas d'expression élevée de PD-L1, soit par une combinaison d'un doublé à base de platine et du pembrolizumab dans la majorité des cas, indépendamment de l'expression de PD-L1.

L'impact prédictif des mutations de KRAS vis-à-vis de ces traitements est assez difficile à analyser car ces mutations sont hétérogènes et ont un second niveau d'hétérogénéité en influençant différemment le micro-environnement tumoral en fonction des commutations qui leur sont associées. C'est difficile de prédire l'effet de ces mutations sur l'effet de l'immunothérapie en particulier. Il est important de savoir que malgré les progrès liés à l'immunothérapie, la très grande majorité de nos patients verront leur maladie progresser après ou sous un doublé à base de platine et une immunothérapie, et seront traités en seconde ligne, principalement par le docétaxel.

En effet, le docétaxel demeure, depuis de nombreuses années, la base de notre traitement de seconde ligne. Ses performances sont modestes, comme le montre l'étude REVEL qui avait un bras contrôle de docétaxel placebo sur plus de 600 patients. Chez ces patients en situation de seconde ligne stricte, le taux de réponse est à 14 %. La médiane de survie sans progression est de trois mois, signifiant que plus de la moitié des patients verra leur maladie progresser dans les trois mois qui suivent l'initiation du traitement. La médiane de survie est de l'ordre de neuf mois.

Parallèlement, sa toxicité est loin d'être négligeable chez ces patients atteints d'un cancer pulmonaire métastatique avec 10 % de neutropénie fébrile, 6 % de décès attribués au traitement. Les données du MEL que l'on a recueillies dans la base de données ESME sont tout à fait confirmatives de ces résultats que l'on observe dans les essais cliniques.

Ces résultats modestes obtenus auprès d'une toxicité élevée expliquent que le besoin médical reste particulièrement important en seconde ligne pour les patients qui ont un adénocarcinome pulmonaire, particulièrement en cas de mutation KRAS G12C dont on connaît l'impact sur la croissance tumorale et sur le pronostic. La nécessité d'avoir des options thérapeutiques supplémentaires est bien illustrée par le nombre de patients inclus dans les dispositifs d'ATU nominatives et de cohortes du sotorasib, plus d'un millier de patients en un peu plus d'un an. Cette nouvelle option thérapeutique explique que les recommandations françaises et internationales stipulent la nécessité de rechercher la mutation KRAS dans le profil génomique des cancers du poumon non épidermoïde.

Le sotorasib constitue une innovation et une avancée majeure dans les adénocarcinomes du poumon qui dépendent spécifiquement de cette mutation KRAS G12C. Elle provient de la découverte d'une poche adjacente à ce résidu cystéine de la mutation G12C sur la forme GDP de KRAS, la forme inactive. Le sotorasib est capable de se fixer dans cette poche et de créer, avec ce résidu cystéine, de manière irréversible, une lésion covalente. Ceci va bloquer la protéine dans sa forme inactive GDP. C'est un mécanisme d'action très différent d'une inhibition d'une activité tyrosine kinase d'une protéine telle que l'EGFR, où l'inhibiteur est compétitif et entre en compétition avec l'ATP sur son site de fixation, ce qui n'était pas possible avec KRAS du fait de son activité extrêmement élevée pour le GTP. C'est difficile de comparer l'activité du sotorasib à un inhibiteur de tyrosine kinase tel qu'on l'utilise dans la majorité des addictions oncogéniques en cancérologie. L'effet thérapeutique a été démontré dans les modèles précliniques avec non seulement une apoptose sélective pour les cellules ayant cette mutation KRAS G12C, mais également une modification du micro-environnement tumoral le rendant plus immunocompétent.

Le développement du sotorasib a donc été réalisé en clinique dans cet essai de phase I/II CodeBreak 100 avec un total de 126 patients traités à la posologie retenue de 960 mg/jour en une prise orale unique pour la partie phase II. La population incluse était des patients atteints de cancers non épidermoïdes métastatique prétraités avec un nombre médian de deux lignes de traitement antérieures. 81 % avaient reçu à la fois un doublet à base de platine et une immunothérapie par un anti-PD1 ou PD-L1, et quasiment tous avaient été exposés à l'immunothérapie. 20 % avaient des métastases hépatiques, 20 % d'entre eux également avaient été déjà traités pour des métastases cérébrales.

Cet essai confirme l'activité de la molécule qui avait été observée dans les modèles précliniques avec :

- un taux de réponse loin d'être négligeable dans cette situation, de 37 %, une durée médiane de réponse de plus de huit mois réévaluée à onze mois avec un recul supplémentaire ;
- une survie sans progression médiane de 6,7 mois ;
- une médiane de survie légèrement supérieure à un an.

Ce sont des données qu'il faut mettre en perspective avec les données de référence que l'on observe dans de nombreux essais de phase III avec le docétaxel, sachant que le sotorasib s'inscrit davantage comme une option thérapeutique supplémentaire qui s'additionne aux options thérapeutiques dont on dispose, bien qu'elles soient limitées pour ces patients après un échec d'un traitement de première ligne.

En termes de tolérance, le profil de tolérance du sotorasib est globalement bon. Il ne pose pas de difficulté majeure en pratique clinique. Les données de l'essai CodeBreak 100 montrent une prédominance d'effets secondaires de grade 1-2, principalement digestifs, avec 20 % des patients ayant un effet indésirable de grade 3 ou plus lié au traitement. Il n'y a pas eu de décès attribuable au traitement. En pratique clinique, on est essentiellement vigilant vis-à-vis de la tolérance digestive (nausée, diarrhée) et de la tolérance hépatique qui nécessitent une surveillance des transaminases. D'ailleurs, le faible nombre d'arrêts de traitement pour toxicité souligne la bonne tolérance de ce médicament, surtout si on la met en parallèle avec la tolérance du docétaxel.

En conclusion, chez ces patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancées dépendant d'une mutation KRAS G12C, il existe un besoin médical important dès lors qu'il y a échec d'un doublet à base de platine et d'une immunothérapie, ce qui représente la grande majorité de nos patients :

- Le sotorasib a démontré dans cet essai CodeBreak 100 un bénéfice thérapeutique important et un taux de réponse 37 %, réponse durable dans une population spécifique bien définie par la présence d'une mutation KRAS G12C.
- Le profil de tolérance apparaît très acceptable et réellement facilement gérable en pratique clinique avec assez peu d'événements indésirables graves liés au traitement.
- La modalité d'administration qui est orale se différencie de celle des alternatives fondées sur la chimiothérapie cytotoxique IV.

Le sotorasib constitue donc une option thérapeutique préconisée par les recommandations françaises, notamment dans le référentiel AURA dans sa version 2022. Dans notre pratique clinique, c'est clairement le traitement préférentiel des patients qui ont un cancer qui dépend d'une mutation KRAS G12C et en échec thérapeutique après un doublet à base de platine et immunothérapie.

Je vous remercie de votre attention.

M. CHAUVY.- Merci beaucoup, Docteur Pérol.

En conclusion, la demande du laboratoire AMGEN consiste à solliciter la révision de ce SMR pour un SMR important pour les raisons que le Docteur Pérol a évoquées et compte tenu de la réponse supplémentaire aux besoins identifiés qu'est susceptible d'apporter LUMYKRAS. Nous convenons, en revanche, que la révision de cet avis reste conditionnée à la réévaluation du dossier sur la base des résultats de l'étude de phase III, CodeBreak 200, qui devrait être disponible normalement d'ici la fin de l'année 2022.

Nous vous remercions pour votre attention. Nous sommes disposés à répondre à vos questions.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie de votre présentation. Il y a des questions. Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour Monsieur Pérol. Plutôt que des questions, j'ai des commentaires. Personne ne conteste que le sotorasib est le premier médicament qui vient combler un besoin médical majeur en cancérologie pulmonaire. Cela fait plusieurs décennies que l'on connaît la mutation KRAS et jusqu'à il n'y a pas très longtemps, on pensait que c'était *non drugable*. On ne le conteste absolument pas.

Ceci étant, la valorisation de la Commission de Transparence est faite en fonction du dossier et pas totalement en fonction du besoin médical. La typologie de ce dossier rejoint beaucoup des traitements ciblés, même si celui-là est ciblé de manière un peu spéciale. Beaucoup des traitements qu'on a vus les deux dernières années dans la cancérologie pulmonaire sont ciblés sur des cancers qui ont des mutations précises. La typologie de tous ces dossiers, ce sont des phases précoces I/II mono-bras non comparatifs avec une AMM conditionnelle. Pour tous ces dossiers, la valorisation que l'on donne est une valorisation qui tient compte du caractère non robuste des données, même si personne ne conteste leur intérêt majeur. C'est le premier point.

Le deuxième point, personnellement, je ne vois pas pourquoi cet inhibiteur serait hors cadre par rapport aux autres traitements en monothérapie non comparative phase I/II AMM conditionnelle, d'autant qu'il y a une incertitude sur la dose puisque quelques années après le début de l'étude, une dose additionnelle du quart de la posologie initiale a été mise en route dans cet essai, dont on attend les résultats qui pourront modifier de manière importante le rapport efficacité et tolérance. Encore une fois, la tolérance, on l'estimait gérable.

Et la dernière remarque, c'est qu'on n'a pas de données sur l'activité intracérébrale. Les deux particularités que je viens de mentionner ne sont pas décisionnelles. Ce qui était l'élément constitutif, c'est le fait que ce soit des phases I/II avec AMM conditionnel sans comparabilité avec un comparateur. Je suis le premier à souligner que le docétaxel en deuxième ligne a des performances tout à fait catastrophiques.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Serge.

M. PÉROL.- L'évolution est plutôt dans l'appréciation du rapport bénéfice-risque du médicament qui, pour manier beaucoup de thérapeutiques ciblées, est un médicament qui, en termes de profils de tolérance, ne pose pas de problème significatif. Il est plus que gérable, terme que l'on emploie beaucoup dans les publications ou dans les présentations. En l'occurrence, c'est un médicament qui ne nous pose pas beaucoup de problèmes en pratique quotidienne, nécessitant surtout une surveillance hépatique. Le rapport en termes de bénéfice nous paraissait intéressant.

L'aspect également innovant, puisque c'est réellement le produit d'une recherche remarquable d'arriver à pouvoir inhiber cette protéine par ce mécanisme. L'efficacité devra être confirmée dans l'essai de phase III versus le docétaxel. Elle rend service à beaucoup de patients, comme le montre le fait que beaucoup de mes collègues ont recours au sotorasib dès lors qu'il y a un échec de l'association doublet à base de platine immunothérapie. Autrefois, le fait d'avoir une mutation KRAS G12C était le symbole d'un arrêt des

thérapeutiques potentiellement actives, alors que maintenant, quand on a cette information, on sait que cela nous ouvre une option thérapeutique supplémentaire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Merci pour votre présentation. J'avais deux petites questions.

En effet, ce sont des mutations KRAS présentes dans un nombre élevé de sous-types de cancer et qui surviennent, le plus souvent, de façon sous-clonale. Je me posais la question de savoir si vous aviez des informations sur l'éventuelle hétérogénéité clonale au sein même d'une tumeur, par exemple entre un prélèvement de biopsie de la tumeur primitive versus des métastases et éventuellement entre le diagnostic et la progression. Est-ce que l'attitude en termes de recherche de la mutation et de prélèvement est homogène et consensuelle au sein de la communauté des oncologues ? Est-ce que cela pourrait avoir une influence, si ces attitudes sont hétérogènes, sur des comparaisons indirectes où on ne retrouverait pas les mêmes taux de mutation en fonction des prélèvements qu'on a échantillonnés ?

Dans l'essai clinique, est-ce que c'était bien un échantillon tumoral qui avait été prélevé immédiatement avant la thérapie ou est-ce que c'était un prélèvement archivé historique qui ne reflétait pas le statut de la maladie au moment où le patient a été traité ?

Ma question annexe, pourquoi il n'y avait qu'un seul dosage, puisqu'à la posologie préconisée, il faut prendre huit comprimés de LUMYKRAS, des comprimés de 17 mm. Cela fait beaucoup. Cela aurait peut-être justifié de développer des traitements à des posologies différentes. Merci beaucoup.

M. PÉROL.- Je laisserai le laboratoire répondre sur la partie dose.

La mutation de KRAS est un événement très précoce dans la carcinogenèse. La mutation de KRAS est retrouvée de façon clonale dans la totalité de la tumeur, tumeur primitive, métastase. Cependant, il y a un grand niveau d'hétérogénéité des mutations de KRAS, mais surtout, quand on a une mutation de KRAS, il y a des co-mutations associées qui changent complètement la physiologie du micro-environnement tumoral. Par exemple, une mutation de KRAS associée à une mutation de TP53 isolément sera a priori assez sensible à l'immunothérapie, alors que la même mutation de KRAS associée à une mutation de STK11 sera beaucoup moins sensible à l'immunothérapie. Il y a une hétérogénéité plutôt au niveau des co-mutations, mais la mutation de KRAS est clonale. On la retrouve dans tous les prélèvements parce que c'est un événement qui reste précoce dans la carcinogenèse et un événement switch décisif pour la survie de la cellule et la prolifération.

Il y a également un niveau d'hétérogénéité des mutations dans les voies d'aval, ce qui explique qu'il y ait des résistances primaires aux inhibiteurs de KRAS G12C. Il peut y avoir des mutations dans les voies de signalisation sous-jacente, dans le PI3K. Et il y a des résistances acquises qui se font par de nombreux mécanismes en cours de démantèlement et de connaissances encore un peu imparfaites. Mais l'hétérogénéité ne se fait pas tellement au niveau de la mutation KRAS elle-même, plus dans les co-mutations.

Pour ce qui est de savoir si le prélèvement était d'archive ou avant traitement, je laisse le laboratoire répondre parce que je ne connais pas la réponse.

M^{me} SCHMITT.- Pour la plupart, c'étaient plutôt des prélèvements de l'archive vérifiés de façon centralisée.

Pour répondre à votre question sur la dose, vous avez raison, c'est vrai que cela représente beaucoup de comprimés. Cela a été démarré à cette dose de 960 à la suite des résultats de PK que nous avons. La demande de tester une dose moindre a été faite *a posteriori*, donc on a rajouté un bras. C'est pour cela qu'il n'avait pas été mis initialement. C'est pour cela que l'étude a été construite uniquement avec le bras à 960 et que l'on vous fournit ces résultats pour l'instant uniquement avec le bras à 960.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais revenir sur le niveau d'incertitude important qui a aussi beaucoup pesé dans notre évaluation. Si on reprend votre diapositive numéro six, quand vous présentez les résultats de l'essai REVEL sur le docétaxel, quand on regarde ces courbes par rapport à celle de votre essai, la première impression visuelle est que ces malades vont beaucoup moins bien qu'avec votre traitement. Je tiens à souligner qu'il y a un effet loupe que vous avez omis de nous rappeler. Là, les courbes de survie vont jusqu'à 36 mois, alors que si vous affichez les courbes sur la diapositive dix, elles s'arrêtent à 12 mois. Si je fais un zoom et que j'étale les courbes pour les superposer, outre le fait qu'il ne s'agit pas des mêmes malades, puisque les premiers n'avaient pas, autant que je sache, retrouver cette fameuse mutation, on peut arriver aussi à des conclusions pas si différentes en termes de pronostics, donc d'incertitudes ou d'améliorations liées à ce traitement chez ces malades. On a retrouvé ces incertitudes aussi au niveau des comparaisons indirectes puisque très peu de facteurs pronostics avaient pu être pris en compte du fait de populations extrêmement différentes. Dès que vous vouliez prendre en compte un certain nombre, on se retrouvait avec des échantillons dont la taille interdisait toute conclusion. C'était pour étayer le grand degré d'incertitude auquel nous sommes confrontés sur ces données.

M. PÉROL.- Le but de montrer la cohorte du docétaxel n'était en rien dans un but comparatif. C'est un essai que je connais bien parce que j'étais l'un des investigateurs principaux et deuxièmement parce que c'est la cohorte la plus importante dans un essai thérapeutique qui a été traité par le docétaxel, ce qui nous donne une idée très précise sur l'effet de ce médicament mais pris isolément. En rien, cela n'était dans un but de comparaison. D'ailleurs, la preuve en est qu'il y a un essai de phase III directement qui compare le docétaxel au sotrasib et qui permettra d'apporter la réponse. Il est évident que sur un échantillon de 125 patients, on n'a pas le même degré de précision quant à l'efficacité du médicament, que ce soit en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie, a fortiori de survie puisque les populations étaient différentes. On avait des patients probablement un peu plus traités dans l'essai CodeBreak 100, qui avaient reçu plus de traitements antérieurs, mais ce n'était pas du tout à visée de comparaison. Le fait de faire un essai de phase III répondra à la question. La présentation était de plus dans l'esprit du rapport bénéfice-risque du médicament.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Vous avez quand même souligné l'efficacité modeste du

docétaxel chez ces malades.

M. PÉROL.- C'est une réalité.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Si on superposait.

M. PÉROL.- Je pense qu'il ne faut pas superposer les courbes parce que ce sont des populations totalement différentes. C'est juste de voir l'existant, les données que l'on a et faire un essai de phase III qui permettra de répondre à la question.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- On est d'accord. On a besoin d'un essai de phase II pour répondre à la question. Dans la juxtaposition de ces deux courbes, vous dites que ce n'est pas pour faire des comparaisons, mais c'est quand même pour poser le problème du pronostic de tous ces malades. Si on voit vos courbes, on peut aussi se dire que le degré de certitude qu'on a autour d'elle n'est pas si différent de celle que vous nous avez montrée auparavant.

M. PÉROL.- Encore une fois, ce n'était pas du tout à visée de comparaison. Ce sont des données qui permettent de voir l'existant, d'où on part. Voilà les données sur un essai précoce, comme dans tout développement de médicament. Les AMM sont données. Beaucoup de nos patients bénéficient de ce médicament, comme le montre l'ATU, mais ce n'est pas du tout à visée de comparaison. Cela n'a pas de sens de vouloir comparer ces courbes qui sont dans des populations différentes. La population de l'essai REVEL n'est pas spécifiquement une population ayant une mutation KRAS G12C.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je tiens à vous dire que nous sommes d'accord avec vous, ce médicament est susceptible d'apporter un bénéfice. Nous l'avons reconnu en donnant un accès précoce. Là, vous êtes en train de nous demander d'inverser notre stratégie, c'est-à-dire de considérer qu'il est susceptible d'apporter un SMR important et ensuite de le confirmer par la phase III. Ce que nous avons l'habitude de faire, c'est l'inverse. On apporte d'abord un SMR faible parce que c'est conditionnel et nous changeons notre approche à partir du moment où nous avons des données robustes dans nos mains. Pour le moment, je ne crois pas que nous ayons envie de changer notre stratégie puisque c'est une stratégie générale. Par contre, nous accueillons avec intérêt les résultats de la phase III.

On vous remercie de cet échange que j'ai considéré tout à fait riche. On va vous demander de vous déconnecter, puis nous allons délibérer et prendre décision définitive. Merci.

M. PÉROL.- Merci, au revoir.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Pour vous rappeler que dans la présentation qui vous a été faite par le laboratoire en ce qui concerne les événements indésirables, le laboratoire s'est focalisé sur des proportions qui reflètent les événements indésirables liés au traitement, quelque chose que d'habitude on ne prend pas en compte lorsqu'il s'agit d'études non comparatives ou d'études en ouvert. D'ailleurs, en présentant la diapositive sur les effets indésirables dans l'étude avec le docétaxel, le laboratoire a présenté les effets indésirables toutes causes.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Nous votons maintien ou pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY.- 15 votes, 15 voix en faveur du maintien du SMR.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est un plébiscite. Merci beaucoup.

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