



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 avril 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.

1. LUMYKRAS – Examen – Inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à LUMYKRAS, avec des experts internes. Nous avons le droit commun d'abord et l'accès précoce ensuite.

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription de LUMYKRAS, le sotorasib, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé présentant la mutation KRAS G12C et dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur. Cette AMM conditionnelle a été obtenue le 6 janvier 2022 et auparavant, LUMYKRAS a fait l'objet d'une ATU nominative et d'une ATU de cohorte dans une indication quasi similaire, mais un peu plus restreinte puisque limitée au seul stade métastatique, là où le libellé d'AMM actuel est « stade avancé ».

Il y a également une demande d'accès précoce post-AMM qui a été déposée pour ce dossier. C'est un dossier qui repose :

- sur une étude basket de phase 1-2 non comparative, qui est l'étude CodeBreak 100 ;
- sur des données de comparaison indirecte ;
- sur le premier rapport de synthèse de l'ATU de cohorte.

Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie et ne sollicite pas d'ISP. Nous avons reçu des contributions d'associations de patients pour ce dossier. Avant de laisser la parole à nos experts, je ne permets de vous signaler un point concernant ce dossier qui concerne la mutation KRAS G12C, puisque comme cela est indiqué dans l'EPAR et également reconnu par le laboratoire dans la NIT, la valeur pronostique ou prédictive de la mutation KRAS G12C est actuellement mal définie dans le cancer bronchique non à petites cellules.

Il n'y a pas de démonstration formelle que cette mutation soit associée à une plus mauvaise réponse des patients aux alternatives thérapeutiques disponibles, donc les comparateurs cliniquement pertinents. Il n'y a donc pas de rôle prédictif ni de démonstration que cette mutation soit associée à un pronostic plus défavorable par rapport aux patients qui n'auraient pas cette mutation.

En résumé, il n'y a pas de démonstration que la mutation KRAS G12C ait un rôle pronostic ou prédictif dans le cancer bronchique non à petites cellules.

Je vais laisser à présent la parole à nos experts, Serge Kouzan et Sylvie Chevret, et aux représentants d'associations de patients.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Nous allons d'abord parler du droit commun. Cela concerne donc un sous-groupe de cancers du poumon qui ont une mutation qui confère une addiction.

Sur cette diapositive, vous voyez en jaune la part des cancers du poumon qui ont une mutation KRAS. En fait, c'est la mutation que l'on connaît historiquement depuis très longtemps. Dans l'histoire du développement des médicaments, jusqu'à il n'y a pas très longtemps, on pensait que le KRAS était « undruggable ». On pensait qu'il ne serait pas possible de développer un TKI du fait des difficultés d'accès des poches au niveau du récepteur, mais la roue est en train de tourner.

Au sein de ces mutations KRAS, nous n'allons pas parler de toutes les mutations KRAS, mais simplement de la mutation pG12C, qui concerne environ 40 % des cas de KRAS. J'ai oublié de le dire, mais sur les camemberts présentés ici, il y a les fumeurs à gauche et les non-fumeurs à droite. On voit qu'il y a une influence majeure du tabac. D'ailleurs, je le reprends dans la diapositive suivante.

Sur la diapositive suivante, j'indique quelques particularités cliniques des mutations KRAS. C'est peut-être faux, mais en pneumologie nous vivons avec la notion qu'un KRAS est plus agressif et plus mauvais. Je ne parle pas du KRAS muté G12C, mais en général nous vivons avec la notion que la mutation KRAS est un cancer de plus mauvais pronostic. Ceci ne repose que sur un vécu et je ne suis pas capable de vous donner des études scientifiques allant dans un sens ou dans l'autre.

Par contre, ce qui est sûr, c'est qu'en ce qui concerne cette mutation addictive, à l'opposé des autres mutations comme par exemple EGFR ou ALK, elle survient très fréquemment chez les tabagiques. C'est l'inverse pour les autres mutations. Une autre caractéristique distinctive est qu'alors que les autres mutations sont insensibles à l'immunothérapie, les mutations KRAS ont une sensibilité à l'immunothérapie qui est à peu près la même que celle du cancer tout venant.

La mutation KRAS est complexe parce qu'il y a des co-mutations fréquentes au niveau du TP53 ou du STK11 qui ont probablement une influence pronostique, mais pour le moment on ne sait pas en dire plus. En tout état de cause, la mutation KRAS, depuis des décennies, est un besoin majeur non couvert en cancérologie pulmonaire.

Nous allons parler de patients qui ont eu le traitement de première ligne, que ce soit chimiothérapie ou immunothérapie. Je voulais un peu planter le décor de l'effet des options thérapeutiques de deuxième ligne. En gros, c'est une monochimiothérapie. Je vous ai mis trois résultats de trois études dont la plus récente est de 2015 dans le New England. C'était l'étude princeps concernant le nivolumab en deuxième ligne. Grosso modo, vous voyez que le taux de réponse est dramatiquement bas. Il est aux alentours de 10 %. La durée de la réponse se compte en mois, en général sur les doigts d'une seule main, de même que la PFS. À 12 mois, il y a moins de 10 % de patients qui n'ont pas progressé. La survie est de moins de 1 an en médiane, et globalement vous voyez que le taux de survie à 1 an est aux alentours de 30 % à 40 %. Voilà un peu le décor.

Ce dossier n'est pas un copié-collé mais presque de la plupart des dossiers précoces que nous avons vus dans les cancers du poumon mutés récemment. Premièrement, c'est une AMM conditionnelle qui a été obtenue en janvier 2022 à l'Europe. Pour le sous-groupe d'intérêt en deuxième ligne, la conditionnalité est liée à une phase 3 en cours qui compare le sotorasib avec le TAXOTERE, donc le docétaxel. Les résultats sont attendus finalement à la fin de cette

année ou en début d'année prochaine. Concomitamment, une ATU a été mise en route. Pourquoi est-ce que j'en parle ? C'est simplement parce que les chiffres d'inclusion dans ces ATU, avec 505 patients d'un côté et 688 patients de l'autre en peu de mois, montrent l'importance du besoin non satisfait.

Malheureusement, le dossier que nous allons voir est un dossier presque comme d'habitude, un dossier de phase 1-2 dans lequel il y avait trois cohortes dont une pour le poumon et les deux autres pour le cancer colorectal et d'autres tumeurs. Il y avait une phase 1 de recherche de dose. D'ailleurs, j'y reviendrai après parce que la dose qui a été retenue initialement est de 8 comprimés par jour, 960 milligrammes par jour, mais il se trouve que la PK montre qu'il n'y a pas de proportionnalité de dose. Les sujets qui étaient concernés par cette étude de phase 1-2, fort logiquement, sont les gens mutés G12C. Ce ne sont donc pas tous les KRAS mais les G12C qui progressaient après chimiothérapie standard, le doublet platine plus ou moins immunothérapie.

Je ne reviens pas sur les patients qui étaient inclus. En gros, ils avaient moins de trois lignes. Les métastases cérébrales actives non traitées étaient exclues. « Non traitées », cela veut dire qu'ils n'avaient pas eu de radiothérapie, par exemple. Le champ de patients concerne 126 sujets, pour la très grande majorité après exposition au tmoac, avec 20 % de métastases cérébrales et des métastases également osseuses ou hépatiques. En gros, la très vaste majorité avait eu à la fois chimiothérapie et immunothérapie, puisque 80 % avaient eu les deux et plus de 90 % avaient eu l'un ou l'autre.

Il faut savoir que dans cette étude qui est toujours en cours, il y a eu un ajout d'un bras à dose réduite. Nous en reparlerons tout à l'heure.

Que donnent ces résultats ? Je ne vous ai pas mis de graphique parce que c'est une courbe Kaplan-Meier non comparative, donc on voit des escaliers qui descendent. Le taux de réponse est de 37 %. Cela comprend 3 % de réponses complètes et 34 % de réponses partielles. Il y a 43 % de stables et 16 % de progressions.

Dans ces dossiers précoces, il y a des critères qui n'ont aucune pertinence pour moi. En particulier, ici, il y a le taux de contrôle de la maladie. C'est un critère à 2 mois. Il y a 80 % de taux de contrôle à 2 mois, ce qui n'a aucun intérêt puisqu'à 12 mois, la SSP est à 27 %. C'est-à-dire que le fait que l'on contrôle pendant 2 mois n'a aucune pertinence clinique. C'est un peu ce que l'on appelle le « spin » en anglais. On fait mousser des choses, mais en l'occurrence cela n'a aucun intérêt.

La durée de la réponse, quand ils répondent, est de 11 mois. La SSP est à 6,8 mois de médiane. À 12 mois, il y a 27 % de gens qui n'ont pas progressé. La survie médiane est à 12 mois et la survie à 1 an est de la moitié. Nous n'avons pas de données sur les métastases cérébrales.

Il y a eu, à côté de cet essai monobras, des comparaisons indirectes. En fait, la comparaison qui a été faite est avec des patients d'une cohorte qui s'appelle ESME, qui est une cohorte française. 80 % des patients sont recrutés dans les centres anticancéreux, mais il y a également quelques CHU et quelques CH. Les appariements ont été faits en fonction des caractéristiques des patients CodeBreak 100, mais la comparabilité n'est pas stricte, je pense que Sylvie en parlera plus en détail. Par exemple, les patients n'avaient pas eu le même nombre de lignes

de chimiothérapie. Les métastases cérébrales étaient non comparables parce que dans ESME il n'y a pas l'item « métastases cérébrales actives », et il y avait une grosse différence entre les patients ESME, qui n'avaient eu de l'immunothérapie qu'une fois sur deux, et CodeBreak, où quasiment tous les patients l'avaient eu. Il y a quand même des critères qui « désavantagent » la cohorte ESME.

Sur le graphique en bas, vous avez à gauche la survie globale. En rouge, c'est la cohorte ESME. En bleu et noir, c'est soit ajusté, soit non ajusté. À droite, vous avez la survie sans progression. Tout cela suggère qu'il y a peut-être un avantage par rapport à un traitement conventionnel.

Sur la diapositive suivante, j'évoque la tolérance. Dans la note d'intérêt thérapeutique, l'industriel n'a fourni que des données sur les patients poumons, mais quand on regarde l'EPAR, il y a un certain nombre d'événements indésirables. Les plus fréquents de grade 3 ou 4 sont des pneumopathies interstitielles, des hépatotoxicités, de l'anémie, de la fatigue, des douleurs abdominales. 3 % des traitements nécessitent un arrêt définitif et 26 % nécessitent une interruption.

Globalement, ce que l'on peut dire, eu égard au fait que le nombre de patients est très faible et que l'on ne peut absolument pas en tirer des généralisations, c'est que la tolérance apparaît « gérable ». C'est-à-dire qu'eu égard à la gravité de la pathologie et eu égard à ce que les pneumologues ou les cancérologues savent gérer, c'est gérable.

Sur la diapositive suivante, je voulais revenir sur le fait qu'il y avait aussi des données de PK qui montrent qu'il n'y a quasiment pas de distinction entre les différentes concentrations testées. Je suppose qu'ils ont retenu la concentration de 960 milligrammes en se disant « qui peut le plus peut le moins », mais il faut savoir qu'il y a maintenant un bras supplémentaire qui a été ajouté avec un traitement au quart de cette dose.

Sur la diapositive suivante, je voulais redonner le cadre dans lequel nous nous situons. Nous avons vu le taux de réponse qui est de 9 % à 10 %. Je voudrais replacer le taux de réponse que nous voyons maintenant par rapport aux autres TKI que nous avons vus ces dernières années. Je ne vais pas détailler, mais sur la diapositive vous avez les médicaments qui ont été évalués dans les deux, trois ou quatre dernières années, rangés de gauche à droite avec un taux de réponse supérieur à 60 % à gauche, aux alentours de 55 % au milieu, et entre 35 % et 60 % à droite.

Vous voyez que le médicament dont nous sommes en train de parler, le sotorasib, a un taux de réponse parmi les plus faibles. Je voulais dire que ce n'était pas le seul, puisqu'il y a eu l'alectinib, qui se trouve deux colonnes plus à gauche, dont le taux de réponse était aux alentours de 48 % voire 36 %, et qui pourtant a eu par la suite une étude comparative dans laquelle il a été supérieur au crizotinib, qui était le traitement de référence de la mutation ALK. Le message que je voulais dire est que certes le sotorasib a un taux de réponse qui n'est pas celui des mutations EGFR, par exemple, où c'est 60 % à 70 %, mais qu'il y a des précédents qui montrent qu'un taux de 37 % ou 40 % peut avoir un intérêt clinique in fine.

En ce qui concerne les PFS, c'était à peu près comparable aux autres sauf qu'il n'y a pas de comparaison, et c'est bien sûr l'incertitude absolue.

Au total, c'est vrai que le taux de réponse est l'un des plus faibles, mais il y a des précédents et cela ne préjuge donc pas du positionnement final. Il y a quelques rares réponses complètes dans ce dossier. Il y a une incertitude majeure concernant la dose. Nous n'avons pas non plus de données sur l'évolution sous traitement des métastases cérébrales. En fait, la réponse à l'évaluation est à mettre en rapport avec le taux de réponse et de survie de ces cancers en monochimiothérapie de deuxième ligne, qui est catastrophique. L'exigence, en termes de taille de l'effet, doit être mesurée à l'aune de ce background.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je vais ajouter peu de choses sur l'essai. Je voulais juste dire qu'ils ont démontré que le taux de réponse objective était meilleur que celui qu'ils escomptaient d'après les données de la littérature. Ils ont choisi une valeur historique de 23 % de réponse à partir des données d'un essai de phase 3 qui avait évalué le ramucirumab en association avec le docétaxel. Ils ont réussi à atteindre cet objectif.

Ils ont aussi présenté de multiples analyses, j'en ai compté 34, pour étudier l'hétérogénéité de l'effet en fonction des sous-population en sachant que pour le coup, quand on fait 17 analyses on a un risque de faux positif de l'ordre de 50 % et que cela atteint plus de 80 % pour les 34 analyses qui ont été faites. C'est pour votre gouverne.

Ils ont aussi dit qu'ils avaient fait des analyses intermédiaires de futilité dans les cohortes séparément pour essayer de voir s'il y avait un signal d'efficacité, mais ils devaient le faire dès les premiers 25 patients puis toutes les 10 réponses, ce qui représente quand même un nombre d'analyses intermédiaires non négligeable, mais je n'ai pas trouvé leur report dans le dossier.

Je souligne quand même qu'il s'agit d'une étude de phase 2 non comparative, et c'est mon rôle de souligner que le niveau de preuve de ces études reste relativement faible du fait de l'absence de contrôle de l'effet d'observation, de l'effet de régression à la moyenne et d'un éventuel effet placebo, qui ne sont donc pas pris en compte.

La comparaison indirecte est une comparaison de type MAIC. Comme je l'ai rappelé à mon voisin, ce sont des méthodes qui visent à prendre en compte les biais de confusion, c'est-à-dire le fait que les deux groupes que vous comparez, le groupe de l'essai comparé à celui de la cohorte externe ici, soient différents sur de potentiels facteurs pronostiques. On l'appelle MAIC particulièrement parce qu'on ne peut pas estimer le score de propension, comme il est habituel avec des modèles logistiques. Pourquoi ? C'est parce qu'on ne dispose pas des données individuelles de la cohorte française conduite par Unicancer. Même si Unicancer a les données, il ne les a pas fournies au laboratoire. Ils ont donc utilisé une méthode dans laquelle on ne dispose que des données agrégées sur la cohorte comparative.

Cela implique deux choses. Cela implique premièrement que l'on va pouvoir égaliser les malades de l'essai sur les caractéristiques en moyenne de la cohorte externe, et c'est cette cohorte qui devient la cohorte qui décrit la population cible de l'estimation.

L'estimation de l'effet qui est fournie concerne les malades issus de cette cohorte ESME. Les malades de l'essai vont être pondérés pour ressembler à ceux de la cohorte française ESME.

Cela dit, l'une des principales hypothèses nécessaires pour que ces comparaisons soient valides est de vérifier que l'on a pris en compte les facteurs de confusion majeurs, c'est-à-dire les facteurs pronostiques de cette maladie pour les égaliser entre groupes de telle sorte que l'on puisse considérer que l'effet que l'on met en évidence sur le critère de jugement est bien lié à la seule différence qui existe en moyenne entre les groupes, c'est-à-dire au traitement, plutôt qu'à des différences sur des facteurs pronostiques.

Là encore, ils sont assez prolixes en documents. C'est la société IQVIA pour Unicancer qui a fait cette analyse et qui présente plusieurs modèles avec un nombre de co-variables identifiées comme très importantes par des experts oncologues qui varie de 3 à 11. Le modèle principal qui est présenté ne retient que 3 co-variables. Je ne sais pas, et c'est le sens de ma demande auprès des experts cancérologues ou pneumologues, si ce sont les trois plus importantes. Il s'agit du statut ECOG, de la présence de métastases cérébrales et de la maladie métastatique dans son ensemble, en sachant que pour les scores ECOG, là encore, il y a de nombreuses données manquantes dans la cohorte française ce qui fait qu'ils les ont imputés de façon simple. Tout le monde a eu la même valeur, si tant est qu'elle soit correcte.

En bref, pour simplifier, il me semble qu'il y a des facteurs de confusion non mesurés qui n'ont pas été pris en compte, tels que l'altération du TP53, la fonction hépatique, les LDH, le délai écoulé depuis la dernière ligne de traitement et le nombre de lignes de traitement antérieurs, puisque cela variait de 22 % à 7 %. Ce sont les facteurs de confusion qui me semblent pouvoir intervenir dans l'observation de la réponse ou de la survie et qui n'ont pas été égalisés entre les deux groupes, ce qui fait que l'effet que l'on observe, qui est en faveur ici du médicament — sinon je pense que nous ne l'aurions peut-être pas vu — peut potentiellement s'expliquer par des différences sur ces caractéristiques, si tant est que vous me confirmiez qu'elles peuvent intervenir dans la meilleure survie des malades.

Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Je crois qu'il y avait une association de patients.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT. - Il y en a une sur le droit commun, c'est l'association Patients en Réseau, que nous avons vue il y a quinze jours. C'est une association qui va déposer une demande d'agrément cette année normalement, qui a une centaine d'adhérents, mais qui touche surtout beaucoup de monde sur sa plateforme et les réseaux sociaux.

Ils ont interrogé les patients entre le 14 et le 30 mars 2022. Six personnes ont répondu, cinq malades et un proche de malade. Je passe assez vite sur l'impact, qui est évidemment très important aussi bien pour les patients que pour les aidants. Je vais à l'essentiel. Ils rapportent la fréquence de la mutation KRAS G12C, qui représente 13 % des cancers bronchiques non à petites cellules.

Comme d'autres, ils rapportent qu'elle a un mauvais pronostic. Ils soulignent que l'accès à un test moléculaire est important et je pense variable, et que les patients en deuxième ligne ne peuvent recevoir que du taxane plus ou moins AVASTIN dans l'attente du remboursement du sotorasib.

Malgré tout, et c'est important, ils rapportent qu'en seconde ligne, les patients présentant la mutation KRAS G12C doivent être orientés vers un accès précoce pour le sotorasib s'ils sont inéligibles aux essais cliniques. C'est dans un référentiel, ARISTOT 2022. J'ai vérifié. Cela explique peut-être le recrutement dans l'ATU qui me paraît assez important.

Ils citent ensuite les résultats de CodeBreak 100 de façon positive avec la médiane de survie et l'AMM conditionnelle. Les comprimés sont vus comme un avantage par rapport à l'hospitalisation de jour, évidemment, mais en même temps il y a la taille des comprimés qui est rapportée comme inconvenient et qui peut être un facteur de non-observance. Globalement, il y a une grosse attente.

Il y a un verbatim. Il y a un patient qui a dû arrêter, je pense, mais globalement, sur ceux qui se sont exprimés, c'est positif avec peu d'effets indésirables rapportés pour quatre patients sur six, de mémoire. Ils soutiennent l'accès à ce médicament.

Ils ont fait aussi une contribution sur l'accès précoce, j'y reviendrai. Il y en a également une troisième, d'une autre association. Je crois que ce sera dans un deuxième temps.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Clémence ?

Clémence Basse, membre de la CT.- J'ai juste un commentaire. C'est quand même intéressant, cette mutation KRAS G12C qui est enfin ciblable, puisque comme l'a dit Serge, ce sont 35 % à 40 % des patients fumeurs qui ont cette mutation, et je rappelle que jusqu'à présent les mutations que l'on ciblait étaient chez les non-fumeurs, EGFR, ALK, etc. C'est-à-dire que le patient est non-fumeur et on s'acharne à chercher une mutation pour la cibler.

Là, ce sont un peu moins de la moitié des patients fumeurs qui ont une mutation KRAS, et au sein de ces patients, la moitié ont la mutation KRAS G12C. Dans les résultats présentés par Serge, qui sont en effet de phases précoces, 37 % des patients n'ont pas progressé au bout d'un mois et il y a quelques réponses complètes. C'est quand même la première fois qu'il y a de patients fumeurs à qui l'on propose une thérapie ciblée qui entraîne quelques réponses complètes. Bien sûr, il y a eu une AMM conditionnelle et bien sûr nous voulons les données de vie réelle, mais c'est sûr que cela va changer la pratique, en deuxième ligne en tout cas, chez nos patients qui ont cette mutation et qui sont fumeurs.

Pierre Cochat, Président.- Je voulais juste poser une question au cancérologue. Avec tout ce qu'ont dit le chef de projet, Serge et Sylvie, je suis mal à l'aise sur la mutation elle-même et sur le sens à donner à cette mutation, parce qu'au départ c'est quand même un essai qui a été construit comme un essai basket, partant donc du principe qu'il y avait une bonne corrélation entre l'existence de cette mutation et le pronostic. Finalement, en dehors de Clémence dont le commentaire à la fin ne va pas dans ce sens, vous allez tous dans le sens de donner peu de valeur à cette mutation.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce n'est pas tout à fait cela. Ce que l'on ne sait pas, c'est si le sous-groupe G12C est pire que les autres KRAS. Par contre, le fait d'avoir ce G12C est un vecteur de réponse, donc en fait c'est comme l'antibiothérapie. L'essai a justement été construit sur le chaland de patients dans lequel la drogue en question se lie dans la poche

active pour inhiber la fonction cellulaire. C'est donc tout à fait logique. En fait, c'est la première fois que l'on peut agir sur cette mutation. Je ne sais pas si je m'exprime clairement.

Pierre Cochat, Président.- Oui, d'accord. Du coup, nous sommes d'accord que c'est bien le premier médicament qui agit spécifiquement dessus.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est le premier médicament qui agit dans un sous-groupe du KRAS, en sachant que pour les autres, il n'y a rien pour le moment.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Clémence Basse, membre de la CT.- Il est possible qu'un jour on cible les autres mutations KRAS, mais en tout cas, les médicaments disponibles en ATU pour l'instant, et peut-être dans le cadre de l'accès précoce ensuite, sont sur ces anti-KRAS G12C. C'est la mutation des KRAS. C'est la plus fréquente.

Pierre Cochat, Président.- Quand tu dis « ces anti-KRAS G12C », il n'y en a pas 36 000. Il y en a sous le coude, c'est cela ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Il y a des molécules en développement.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Julien ?

Julien Peron, membre de la CT.- Je voulais faire un commentaire rapide. Dans le contexte de l'évaluation du SMR conditionnel, et pour la discussion de l'accès précoce ensuite, par rapport à d'autres dossiers équivalents évalués à partir de données non comparatives, il y a une caractéristique importante à prendre en compte dans ce dossier, en tout cas pour moi. C'est le fait que des données comparatives vont arriver puisque l'essai de phase 3 a fini ses inclusions. En tout cas, personnellement, je suis beaucoup plus à l'aise à réaliser ce type d'évaluation précoce du médicament dans le contexte où je sais qu'à court terme, dans quelques mois, nous aurons des données comparatives. C'est un vrai élément différenciant par rapport à d'autres évaluations récentes.

Pierre Cochat, Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'ai une remarque peut-être un peu à rebours. J'ai l'impression que le cancer du poumon est un cancer fréquent et qu'apparemment, la mutation RAS n'est pas une mutation rare. Je suis toujours un peu surpris, pour une pathologie fréquente, d'avoir des demandes de remboursement sur des dossiers très préliminaires. C'est une remarque générale.

Pierre Cochat, Président.- Cela rejoint un peu ce que disait Julien, qui l'aurait bien vu en accès précoce mais pas forcément en droit commun. Là, nous sommes quand même obligés de tenir compte des deux, parce que si nous nous orientons vers un SMR insuffisant, nous ne ferions pas d'accès précoce. Il faut que nous pensions à l'étape suivante que nous allons discuter. Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Mon propos va un peu dans la continuité de ce que nous disions tout à l'heure avant le déjeuner, notamment sur l'accès précoce et l'ATU, puisqu'il y

avait une ATU de cohorte. Si on n'autorise pas l'accès précoce, c'est que l'on arrête l'ATU de cohorte, dans laquelle il y a eu quand même 600 patients. C'est le sujet d'après, mais je ne vois pas comment nous pouvons ne pas autoriser l'accès précoce compte tenu du nombre de patients qui ont déjà ce traitement.

Tout à l'heure, tu faisais un appel à candidatures pour la relecture des PUT. Je pense que jusqu'à présent, on n'a rien fait des PUT. On ne les a jamais exploités. Or, là, par exemple, il y en a quand même plus de 600, plus les ATU nominatives. On voit que pour faire l'analyse comparative ils sont allés chercher sur une cohorte ESME dans laquelle Sylvie nous a expliqué qu'il avait été compliqué d'établir un groupe contrôle. Or, dans l'ATU de cohorte, j'ose espérer que les patients qui y sont allés sont des patients qui étaient KRAS, qui étaient avec la mutation, donc globalement qui auraient pu être comparés dans un PUT, sauf que l'ANSM vous dirait « le PUT n'est pas fait pour évaluer le bénéfice, c'est fait simplement pour voir s'il y a des signaux de sécurité ».

Or, c'est dommage puisque compte tenu des évaluations de plus en plus précoces, je me demande si nous n'aurions pas intérêt, dans la rédaction des PUT, à essayer de voir d'une part à ce qu'ils soient remplis - mais pour qu'ils le soient il faut que le clinicien qui l'utilise s'y retrouve un peu et qu'il ne fasse pas ce travail pour rien - et deuxièmement à ce qu'à terme nous puissions les utiliser.

Au déjeuner, nous parlions du remplissage de ces PUT. Cette semaine, nous avons reçu le laboratoire PFIZER dans le cadre des accès précoces pour les anticorps monoclonaux qui, si le CRF était rempli, acceptait de verser une somme non négligeable aux établissements qui feraient cela. Globalement, les laboratoires ont compris l'intérêt qu'ils avaient à ce que les CRF des PUT soient renseignés. Pour le coup, n'y a-t-il pas une place à prendre là-dessus pour encourager les laboratoires, et du coup utiliser davantage les résultats des PUT ? Pardon d'avoir été un peu long.

Pierre Cochat, Président. - J'ai plusieurs éléments de réponse à te donner. Déjà, les PUT des ATU ne sont pas les PUT des accès précoces. Tu as dit que nous n'avions pas encore de résultat de « nos » PUT, c'est à dire ceux des accès précoces, mais simplement pour des questions de délai. Je pense que nous en aurons. Pour l'instant nous ne les avons pas, mais nous allons les avoir.

Il est clair que là, nous sommes dans une situation un peu particulière parce qu'il y a eu une ATU de cohorte. Je vais vous lire Isabelle Yoldjian, qui ne m'écrit jamais mais qui m'a écrit là pour me signaler ce cas auquel tu fais allusion, où il y a eu actuellement 860 patients inclus dans l'ATU de cohorte, en mettant entre parenthèses « la majorité des patients ont été traités avec au moins deux lignes de traitement antérieures. Les données issues de cette cohorte seront l'objet d'une présentation à l'ESMO 2022 ». Je n'ai pas les résultats, elle non plus, et c'était encore trop tôt. Elle dit « ces données sont celles qui se rapprochent le plus des données de vie réelle. Nous craignons un refus d'AP par la CT, ce qui mettrait fin à cette ATU de cohorte et stopperait de facto les accès ».

Je vous rappelle quand même, et c'est important, que du coup on n'aura plus d'accès compassionnel. C'est toujours le problème, celui du lien avec l'accès compassionnel.

Pour finir de te répondre, je voulais te dire autre chose sur les PUT. Dans ce cadre précis, nous allons être assez inconfortables parce que nous sommes en post-AMM et les PUT post-AMM sont des PUT très allégés et dont nous savons très bien malheureusement que nous n'en tirerons pas grand-chose.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- C'était sur le principe de l'utilisation du PUT. Jusqu'à présent, ce n'était pas utilisé. L'ANSM ne voulait pas les utiliser. Le laboratoire ne faisait aucune démarche pour faire en sorte qu'il soit renseigné de manière exhaustive. Or, on a l'impression que le vent est en train de changer de direction et que les laboratoires ont intérêt à ce que ces PUT soient remplis, et ils sont prêts à mettre la main à la poche. Je crois qu'il faudrait les encourager dans ce sens.

Pierre Cochat, Président.- C'est plus que cela. Le vent a changé, il y a une convention qui a été signée avec la DGOS.

Clément Hartmann, pour la DGOS.- C'est un arrêté qui va bientôt être publié, dans lequel on décrit une convention type qui pourra être utilisée pour contractualiser entre les laboratoires et les établissements de santé.

Pierre Cochat, Président.- Et dont le financement sera alimenté par l'industrie.

Clément Hartmann, pour la DGOS.- C'est cela. L'industriel paiera les établissements pour saisir les données. Mieux les données seront renseignées, plus l'établissement gagnera.

Pierre Cochat, Président.- C'est une avancée très intéressante, pour le coup. C'est intelligent et cela va dans le sens de ce que nous attendons des PUT.

Clément Hartmann, pour la DGOS.- Si je peux compléter, je reviens sur les patients déjà inclus dans l'ATU. Je crois que nous en avons déjà parlé une fois. Il y a le dispositif de continuité de traitement qui permettra à ces patients déjà inclus de bénéficier du traitement pendant un an avec une prise en charge.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais il n'y aurait pas de nouvelles inclusions.

Clément Hartmann, pour la DGOS.- Il n'y a pas de nouvelles inclusions.

Pierre Cochat, Président.- Je donne la parole au chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'était pour faire une petite synthèse et rappeler quelques éléments qui ont été dits sur les facteurs prédictifs ou non. Je ne sais pas si vous voyez mon écran ou non.

Le fait que la valeur prédictive et pronostique de cette mutation soit incertaine veut dire que nous n'avons pas de démonstration formelle que ce soit des patients qui meurent plus vite et nous n'avons pas non plus de démonstration formelle que ce soit des patients qui répondent moins bien aux alternatives. Tout cela veut dire qu'il n'y a aucune urgence démontrée qu'il y ait un besoin particulier pour ces patients par rapport à ceux qui n'ont pas la mutation, en termes prédictifs ou de pronostic.

Ce qui a été dit est tout à fait vrai, le médicament est spécifique des patients qui ont la mutation, mais je vous rappelle qu'il n'y a pas de valeur pronostique ou prédictive démontrée. Pour vous faire une comparaison un peu imagée, c'est comme si demain je développais un médicament qui soit ciblé chez les patients qui ont les cheveux bruns. Effectivement, c'est un médicament qui ne va marcher que chez ceux qui ont les cheveux bruns, mais il n'y a pas plus d'urgence à avoir un traitement chez les patients qui ont les cheveux bruns que ceux qui ont les cheveux blonds, roux ou qui n'ont pas de cheveux.

C'est un peu la situation dans laquelle nous sommes, c'est-à-dire celle de la valeur pronostique et prédictive d'une mutation qui est incertaine. Il n'y a donc pas d'urgence démontrée par rapport aux patients qui n'ont pas cette mutation. C'est quelque chose qui est très clairement écrit dans l'EPAR, et même par le laboratoire au travers de sa NIT.

Je voulais aussi vous rappeler quelques éléments qui concernent ce dossier et qui sont en lien avec la doctrine et que vous pouvez voir ici.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Personnellement, je ne suis pas du tout sur la même ligne que notre chef de projet. Premièrement, juste pour remettre un contexte historique, je ne dis pas qu'il faut faire pareil, mais les AMM conditionnelles que nous avons vu passer concernant les mutations addictives du cancer du poumon ont toutes eu un SMR faible et une ASMR V.

Sinon, pour revenir sur le KRAS, on ne sait pas si la mutation G12C fait mourir un mois plus tôt par rapport aux trois mois. En l'occurrence, le pronostic du poumon est déjà tellement catastrophique que si c'est un peu plus catastrophique ou non, ce n'est pas médicalement pertinent.

Je peux vous dire que nous connaissons les cancers du poumon mutés KRAS depuis vingt ou trente ans. A l'époque on ne savait pas très bien pourquoi, on nous sortait la donnée. C'était par PCR ou pas, je n'en sais rien. On savait que d'une manière générale, les KRAS mourraient un peu plus vite et répondaient un peu moins bien que les autres, mais là nous avons une mutation sur laquelle nous avons une molécule qui est potentiellement active, même si l'activité n'est pas d'un taux de 60 % ou 70 %. Un taux de 37 %, par rapport aux 9 % ou 10 %, pour les pneumologues et pour les patients, c'est un changement de dimension.

Là j'anticipe, mais la problématique des cancers du poumon à mutation addictive, ce n'est malheureusement pas du tout comme pour les LMC, où au bout de deux ou trois ans d'imatinib on peut parfois envisager de l'arrêter. Dans le cancer du poumon, il y a des clones, des sous-clones et à un certain moment il va y avoir une résistance ou des changements histologiques ou des changements de voie métabolique addictive, etc. Sinon, c'est la première fois depuis que je vois des patients dans le cancer du poumon que nous avons quelque chose qui peut marcher sur un sous-groupe de cette mutation. C'est quelque chose à marquer d'une pierre blanche.

Clémence Basse, membre de la CT.- Pour aller dans ton sens, une survie sans progression de 37 % à 1 an, ce ne sont pas des résultats que l'on trouve sous chimiothérapie en deuxième

ligne ou plus, qui étaient les patients concernés. Il y a quelques réponses complètes. Il peut y avoir un effet placebo, mais il y a certains patients qui en bénéficient clairement.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Cela ne peut-il pas être expliqué par le fait qu'il n'y avait pas de patients avec des métastases cérébrales actives, qui n'ont pas été inclus dans le modèle de comparaison indirecte ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'autant plus qu'il y en avait beaucoup plus dans la cohorte ESME.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis d'accord avec la remarque d'Étienne, mais là nous sommes en train d'essayer de savoir si ce médicament a un intérêt potentiel ou pas, et la réponse est clairement « oui ». Quelle est la taille d'effet par rapport à l'histoire naturelle de la maladie ? On ne peut que le supputer en mettant en regard les destinées des gens qui ont un cancer du poumon ayant eu l'immunothérapie, la chimiothérapie, et étant au stade de TAXOTERE en deuxième ligne, dont on sait que trois ou quatre mois plus tard il y en a la moitié qui sont morts.

Clémence Basse, membre de la CT.- La présence de métastases cérébrales n'est pas le seul critère de mauvais pronostic. Nos patients ne meurent pas uniquement de métastases cérébrales. Ils meurent de progression pleurale, thoracique, osseuse. Ce n'est pas l'unique marqueur de mauvais pronostic, en tout cas. S'il n'y avait pas de données sur les patients avec des métastases cérébrales, il n'empêche que 37 % d'entre eux n'ont pas progressé en 1 an, ce qui est spectaculaire en oncologie thoracique, en tout cas en deuxième ligne ou plus.

Pierre Cochat, Président.- Y a-t-il d'autres commentaires ? Nous avons beaucoup discuté de ce dossier. Nous sommes très embêtés à la fois par ce que vous venez de dire et par le fait qu'il y ait tout un tas de patients qui soient sous cette ATU. Je vous rappelle qu'ils sont 860. Nous proposerions volontiers un SMR faible et une ASMR V, avec les données attendues de la phase 3 en cours qui nous soient communiquées dès que possible pour que nous revoyions le dossier à cette occasion.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Serait-ce conditionnel ou non ?

Pierre Cochat, Président.- Nous en parlions en aparté, mais il semblerait que nous ne pouvons pas. Il faudrait que le besoin médical ne soit pas couvert, or il est considéré comme couvert. C'est pour cela que je questionnais Serge sur l'histoire de la mutation parce que si l'on donnait un sens fort à la valeur pronostique de la mutation, ce qui n'est pas vraiment le cas, on pourrait considérer que le besoin médical n'est pas couvert.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si l'on considère que le besoin médical est couvert, cela va nous poser problème au niveau de l'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Aussi.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense que si nous allons là, il faut que nous considérions que le besoin est partiellement couvert ou insuffisamment couvert.

Pierre Cochat, Président.- C'est cela.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Très clairement, il est à peine partiellement couvert.

Pierre Cochat, Président.- C'est pour cela. Vous avez répondu clairement sur la mutation vis-à-vis de cela. De ce fait, nous ne pouvons pas faire de SMR conditionnel. Il faut qu'il ne soit pas couvert.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Si on dit que ce n'est pas couvert pour l'accès précoce mais que c'est couvert pour l'accès de droit commun, c'est un peu contradictoire.

Pierre Cochat, Président.- L'indication de l'accès précoce est-elle exactement la même que celle du droit commun ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- D'après ce que vous dites, nous considérons qu'il n'est pas couvert.

Pierre Cochat, Président.- A priori, il n'est pas couvert. S'il n'est pas couvert, cela peut passer en conditionnel. C'est cela ? Je considérerais qu'il était couvert dans la mesure où vous ne donniez pas beaucoup de valeur pronostique à la mutation et où du coup il est couvert par les autres traitements, ceux du tableau que tu nous as montré.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est un taux de réponse de 9 % ou 10 %. C'est un mouchoir. Ce n'est pas une couverture.

Pierre Cochat, Président.- On a le mot « partiellement couvert ». On joue sur les mots. Je suis d'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais revenir à cette discussion. Je pense que malheureusement, nous n'avons pas de définition standardisée de ce qu'est le besoin couvert ou non couvert. Actuellement ce qui est dans le document qui vous est proposé, c'est « partiellement couvert ». C'est ce que nous mettons habituellement dans les dossiers d'oncologie lorsque nous avons des comparateurs cliniquement pertinents. Après, la distinction entre partiellement ou insuffisamment couvert peut être faite, mais c'était pour vous rappeler que nous étions sur « partiellement couvert ».

Pierre Cochat, Président.- Pour toi, c'est partiellement couvert ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est ce que j'ai mis actuellement. Après, de toute façon c'est vous qui êtes juges. Si vous souhaitez donner une orientation vers « insuffisamment couvert », nous le pouvons.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais cela ne change pas grand-chose. Nous jouons sur les mots. Claire ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Toujours pour jouer sur les mots, justement, dans des évaluations assez récentes, notamment pour MINJUVI mais aussi pour RETSEVMO et GAVRETO, nous avons des comparateurs et vous aviez quand même dit que le besoin était insuffisamment couvert et cela avait donné lieu à des SMR conditionnels, en l'occurrence

faibles pour GAVRETO et RETSEVMO. Je vous rappelle aussi que vous aviez refusé l'accès précoce pour ces produits. En tout cas, sur la conditionnalité, vous aviez accepté de dire que le besoin était insuffisamment couvert, et cela pouvait donc donner lieu à un avis conditionnel, ce qui semble être le cas ici.

Pierre Cochat, Président.- C'est pour cela que je voulais être au clair. Si vous considérez, comme vient de le dire le chef de projet, que le besoin est partiellement ou insuffisamment couvert - l'un ou l'autre puisque cela ne changera rien -, dans ce cas nous pouvons faire un conditionnel.

Claire Brotons, pour la HAS.- Avec un essai de phase 3 attendu.

Pierre Cochat, Président.- Cela ne nous aide pas mieux que pour l'accès précoce. Au début, je m'étais marqué dans mes notes « SMR conditionnel ». Après, j'ai cru comprendre que vous considériez que le besoin médical était couvert. Si nous sommes tous d'accord sur le fait qu'il est partiellement ou insuffisamment couvert, cela change tout et cela s'ouvre la porte ouverte à un SMR conditionnel.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Toutes les mutations addictives sont dans la même situation médicale. C'est un cancer du poumon avec une clef sur laquelle on peut jouer le cas échéant.

Pierre Cochat, Président.- C'est donc partiellement couvert.

Julien Peron, membre de la CT.- Ce serait bizarre de se priver de la conditionnalité.

Michel Clanet, Vice-Président.- La conditionnalité emporte-t-elle un élément supplémentaire de délai pour avoir le retour de l'étude ? Autrement dit, si nous disons que c'est conditionnel, cela nous donne-t-il une plus-value pour la récupération des données ?

Pierre Cochat, Président.- J'aurais dit que non.

Claire Brotons, pour la HAS.- Il faut attendre que l'étude de phase 3 soit terminée. As-tu la date ? Le laboratoire devra soumettre une demande de réévaluation et nous maintiendrons ou non l'avis favorable ou pas.

Pierre Cochat, Président.- Dans ce cas, nous serions sur un SMR faible conditionnel avec forcément une ASMR V. Il va falloir ensuite argumenter l'accès précoce avec une ASMR V et un SMR faible conditionnel. À chaque jour suffit sa peine, nous allons voter sur le droit commun. Suite à la discussion, je vous propose effectivement un SMR faible conditionnel, une ASMR V et une absence d'ISP parce que dans ce cas nous ne mettons pas d'ISP.

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce qu'ils en demandaient un ?

Pierre Cochat, Président.- Non, mais quand c'est conditionnel, nous ne mettons pas d'ISP.

(Il est procédé au vote.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour un SMR faible conditionnel et 1 voix pour un SMR modéré. Nous avons 21 voix pour une ASMR de niveau V. C'est donc un SMR conditionnel faible et une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Nous passons à l'accès précoce.

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