



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 juillet 2023

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 120 mg (CBNPC) (sotorasib) (CT-20189) AMGEN S.A.S. - Audition - Réévaluation SMR et ASMR

M. Le Pr COCHAT, Président.- On a ensuite une audition de LUMYKRAS. On va faire rentrer les gens d'AMGEN.

(Nathalie Varoqueaux, Béatrice Fiquet, Maurice Pérol et Jean-Vannak Chauny rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs dames, désolé du retard, mais on a eu un dossier un peu compliqué avant. On va discuter du dossier de LUMYKRAS qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises pour votre présentation et nous aurons dix minutes tout aussi précises de questions-réponses.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit de la réévaluation du sotorasib, LUMYKRAS, dans l'indication qui est celle-ci : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancées qui présentent la mutation KRAS G12C et dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure. C'est du sotorasib *per os*.

Je vais brièvement vous rappeler l'historique du dossier avant de passer la parole au laboratoire. C'est une réévaluation. L'évaluation initiale date de juin 2022. Elle était basée sur des données issues d'une phase I, II, basket, non comparative. Était également déposé à ce moment-là, le premier rapport de synthèse de l'ATU de cohorte et des données de comparaison indirecte qui n'avaient pas été retenues étant donné les limites méthodologiques majeures.

Vous aviez octroyé à LUMYKRAS, sur la base de ces données un avis conditionnel avec SMR faible, avec l'argumentaire suivant, et une ASMR V étant donné les limites présentées ici : la qualité peu robuste de la démonstration d'efficacité, le caractère mal défini de la valeur pronostic et prédictive de cette mutation, l'efficacité relative qui n'était pas estimable étant donné l'absence de comparaison directe et la faiblesse des comparaisons indirectes. Cet avis était conditionné au dépôt des résultats d'une étude de phase III randomisée qui était alors en cours.

C'est le dépôt de ces données par le laboratoire qui a enclenché cette réévaluation, avec un avis de phase contradictoire qui date du 21 juin. En addition, le laboratoire a également déposé des données observationnelles, le rapport final de la tenue de cohorte, et notamment le rapport d'accès précoce.

Dans cet avis, vous aviez considéré la supériorité statistique démontrée en termes de survie sans progression et de taux de réponse objective, l'absence de différences statistiquement significatives sur la survie globale avec à disposition, les résultats de l'analyse finale, et les autres données, comme le rapport final d'ATU, l'accès précoce et une étude observationnelle qui était d'un niveau de preuve inférieur à l'étude de phase III.

Les limites soulignées sur ces données de phase III, c'était, malgré les significativités statistiques, une estimation ponctuelle de la différence absolue en termes de survie sans progression qui était faible d'environ un mois, avec une pertinence clinique qui était discutable ; une réalisation en ouvert de cette étude avec des biais potentiels ; une contradiction sur les résultats de la PFS qui pouvait mettre en cause la reproductibilité de cette mesure dans l'effet ; l'absence d'impact démontré en survie globale, comme je viens de vous le dire, dans un contexte de maladie au stade avancé, avec un pronostic défavorable ; l'absence de conclusion formelle qui pouvait tirer des résultats de qualité de vie ; et le profil de tolérance qui n'apparaît pas comme plus favorable que celui du docetaxel. Vous lui aviez octroyé un SMR faible et une ASMR V versus docetaxel.

Je laisse maintenant la parole au laboratoire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous.

M. CHAUNY.- Merci beaucoup. Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission et des services de la Haute Autorité, je suis Directeur accès au marché pour AMGEN France, et nous sommes réunis pour l'audition concernant la spécialité, LUMYKRAS, sotorasib dans son indication AMM. Je suis accompagné du Docteur Nathalie Varoqueaux, directrice médicale pour AMGEN France, du Docteur Béatrice Fiquet, Directrice médicale oncologie hématologie, ainsi que d'un expert clinicien, le Docteur Maurice Pérol, oncopneumologue au Centre Léon Bérard à Lyon, à qui je laisserai la parole dans quelques instants.

Vous l'avez rappelé, la commission a attribué un SMR faible et une ASMR de niveau V par rapport au docetaxel, à l'issue de la séance du 22 juin 2023. Le laboratoire AMGEN souhaite que la commission puisse reconsidérer son évaluation et modifier le niveau de SMR attribué pour un SMR important, ainsi que le libellé de l'ASMR V dans la prise en charge des patients, et ce notamment en raison de la réponse que LUMYKRAS apporte au besoin médical identifié à disposer de nouvelles alternatives thérapeutiques dans la stratégie thérapeutique.

Je laisse tout de suite la parole au Docteur Pérol, qui va se présenter rapidement avant d'enchaîner sur les principaux éléments constitutifs de ce dossier.

M. Le Dr PÉROL.- Merci. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, bonjour. Je suis responsable de l'activité d'oncologie thoracique au Centre Léon Bérard à Lyon et vous avez ici mes vifs intérêts.

Le but de ce bref exposé va être d'essayer d'apporter la perspective du clinicien vis-à-vis de l'évaluation du sotorasib dans cette indication.

Cette première diapositive, pour vous rappeler très brièvement le contexte. La protéine KRAS est une protéine intracellulaire qui fonctionne comme un interrupteur qui peut être soit en position *off* couplée au GDP ou en position *on* couplée au GTP, situation dans laquelle il active la division cellulaire.

Les mutations de KRAS sont les plus fréquentes des mutations observées dans les adénocarcinomes du poumon, à peu près 30 % des cas souvent associés au tabagisme. La plus

fréquente de ces mutations est la mutation G12C où une cystéine remplace une glycine, ce qui représente à peu près 14 % des mutations des carcinomes non épidermoïdes.

Ces mutations vont bloquer la protéine dans sa forme active VTP, si bien qu'elle va fonctionner comme un moteur permanent de la division cellulaire. Il est quasiment impossible de bloquer cette protéine de manière compétitive, parce que l'affinité du GTP pour KRAS est énorme. Elle est par exemple un million de fois supérieure pour l'activité de l'ATP pour le GFR.

Le sotorasib va agir en se fixant sur KRAS par une liaison covalente avec ce fameux résidu cystéine, et il va ainsi bloquer la protéine dans sa forme inactive. C'est un mécanisme d'action qui n'est pas par inhibition compétitive. C'est totalement différent d'une inhibition d'un récepteur avec l'activité tyrosine kinase, par exemple pour le GFR. On ne peut donc pas comparer ce médicament aux inhibiteurs de tyrosine kinase parce que ça ne peut être pas un.

Le sotorasib a été évalué dans cet essai de phase III, CodeBreak 200, qui incluait des patients atteints de cancer du poumon, non à petites cellules avec mutation KRAS G12C, au stade métastatique, ayant progressé après avoir reçu une chimiothérapie à base de platine et une immunothérapie soit de manière séquentielle, soit simultanée. Cet essai a inclus 345 patients randomisés entre le docetaxel, standard de traitement chez ces patients, administré par voie IV toutes les trois semaines, et le sotorasib donné à la dose de 960 milligrammes en une prise unique par voie orale.

Il s'agissait d'un essai effectivement en ouvert, avec pour critère principal de jugement la survie sans progression, évaluée de fait par un comité indépendant. Il aurait été difficile à envisager de réaliser cette étude en double aveugle. La première raison c'est simplement la différence des modalités d'administration, voie orale versus perfusion intraveineuse. Il n'est pas apparu souhaitable d'administrer un placebo par voie IV chez les patients randomisés dans le bras sotorasib. Cela signifiait un risque d'infection lié à la manipulation des cathéters. Et surtout cela posait le problème de la prophylaxie de la neutropénie, que l'on utilise fréquemment avec le G-CSF chez les patients traités par docetaxel.

La deuxième raison, c'est que cela faisait perdre l'intérêt de la comparaison de la qualité de vie, qui était nécessairement impactée par la modalité d'administration du traitement.

Enfin, il était impossible de garantir le maintien de l'aveugle du fait des toxicités liées au docetaxel, au premier rang desquels l'alopécie. Le praticien et le patient auraient été très rapidement au courant du bras de randomisation.

Par contre, cet essai en ouvert a généré, et cela n'a probablement pas été anticipé, beaucoup de retraits de consentement des patients randomisés dans le bras docetaxel, sachant qu'il n'existait pas de *cross-over* prévu à la phase initiale de l'essai. Ce *cross-over* à la progression a été secondairement implémenté, et il générait un nouveau biais qui était celui de l'anticipation de la progression tumorale dans le bras docetaxel, soit par le souhait du patient ou celui de l'investigateur, de passer à un traitement oral. C'est ce biais potentiel qui expliquait la mise en place d'un comité de confirmation centralisé de la progression, en aveugle des groupes de traitement. L'investigateur, quand il déclarait une progression, devait attendre la confirmation dans les trois jours de cette progression par ce comité avant de pouvoir initier

un nouveau traitement. Cette disposition avait pour but de limiter les censures informatives dans le bras contrôle.

Enfin, les objectifs secondaires étaient testés de manière hiérarchique après la survie sans progression, avec dans l'ordre le taux de réponse, la survie globale et la qualité de vie.

En termes d'efficacité, l'essai a effectivement montré une supériorité du sotorasib sur le docetaxel en termes de survie sans progression évaluée par le comité indépendant, avec, à l'analyse finale, après 223 événements, un *hazard ratio* à 0,66. Vous voyez que les courbes demeurent séparées au cours du temps, avec par exemple à un an une proportion plus importante de patients en vie et sans progression de leur maladie, dans le groupe sotorasib par rapport au docetaxel, 25 % versus 10 %.

A mon sens, ce bénéfice est mieux évalué par le *hazard ratio* que par la médiane, dont la prolongation apparaît effectivement limitée, mais c'est au niveau de la médiane par malchance que les courbes sont le plus rapprochées. Le niveau d'activité antitumorale également du sotorasib s'exprime par une amélioration du taux de réponse, de 28 % contre 13 %. C'est pour nous un critère important et pertinent, à la fois également pour le patient, car c'est chronologiquement le premier critère d'efficacité auquel on est confronté. La réduction du volume tumoral est souvent corrélée à une amélioration des symptômes.

Enfin, la durée de réponse est également plus longue avec le sotorasib, une médiane de 8,6 mois, ce qui n'est pas négligeable dans cette maladie, et ce qui est bien corrélé avec notre expérience clinique de réponse prolongée chez certains patients. Il n'y a en revanche pas de bénéfice de survie globale dans cet essai. Sachant que l'analyse a été néanmoins perturbée par les retraits de consentement dans le bras docetaxel, qui ont concerné 39 patients, le *cross-over* intra-études et hors études qui a concerné 59 patients, sur un total de 174 patients randomisés.

En termes de tolérance, cette diapositive résume ce qui a été observé dans cette étude. L'analyse des effets indésirables doit se focaliser sur les effets reliés au traitement, car lorsque vous traitez une population de patients atteints de cancer du poumon métastatique en seconde ligne de traitement dans un essai clinique, un grand nombre d'événements dits indésirables sont liés aux manifestations cliniques en rapport avec la progression de la maladie. Il apparaît plus fiable de se fier aux effets qui ont été reliés au traitement.

Cette analyse montre clairement une meilleure tolérance du sotorasib par rapport au docetaxel, avec moins d'effets indésirables globalement. Par exemple, réduction des effets de grade supérieur ou égal à 2, de 52,7 %, contre 75 % avec le docetaxel, et des effets indésirables graves liés au traitement, 10,7 % contre 22,5 %.

C'est surtout la typologie des effets indésirables, qui sont encadrés en orange pour le sotorasib et en rouge pour le docetaxel, qui montre que hormis la diarrhée qui est la toxicité clinique la plus présente pour le sotorasib et qui est assez facilement gérable, en tout cas plus qu'avec d'autres thérapeutiques ciblées, la majorité des événements indésirables s'avère être en rapport avec des perturbations biologiques qui n'impactent pas la qualité de vie des patients, notamment l'élévation des transaminases qui explique les réductions et les interruptions de doses qui sont faites conformément au protocole qui était assez stringent sur ce plan.

Cela contraste avec les effets secondaires classiquement liés au docetaxel, asthénie, neutropénie, anémie, neuropathie, stomatique, œdème périphérique, myalgie, et bien sûr alopecie, qui eux, impactent vraiment de façon très significative la vie quotidienne des patients. En tant que clinicien, on ne peut vraiment pas mettre sur le même plan la tolérance du sotorasib, et celle du docetaxel, qui va réellement impacter la qualité de vie des patients.

En ce qui concerne précisément la qualité de vie, du fait de la hiérarchie des analyses et de l'absence de différence significative sur la survie globale, cette qualité de vie n'a pu être formellement analysée sur le plan statistique. Néanmoins, il me semble important de regarder tout de même ces résultats, ne serait-ce que de manière descriptive. Ils sont importants pour nous, car ils reflètent le rapport efficacité et tolérance du médicament du point de vue des patients.

On constate effectivement qu'il y a un maintien de la qualité de vie en termes de score global de qualité de vie, en termes de maintien des capacités physiques, qui sont en revanche tous deux altérées par le docetaxel. Il y a également une amélioration en termes de symptômes pour la dyspnée et la toux, et un allongement du temps jusqu'à détérioration du score de qualité de vie, des capacités physiques, de la dyspnée, de la toux et des douleurs thoraciques. Ces données sont bien en cohérence avec ces données d'efficacité et de tolérance que nous avons vues dans l'essai, et tout à fait concordantes également avec le retour qui a été fait par des associations de patients.

Comment ce médicament s'intègre dans la stratégie thérapeutique ? Nous avons un besoin considérable, qui est le besoin en situation d'échec du traitement de première ligne, qui comporte une immunothérapie, mais malgré les progrès d'immunothérapie, il concerne la très grande majorité de nos patients. L'attrition des patients au cours des lignes successives de traitement est importante. On perd à peu près la moitié des patients à chaque ligne, ce qui souligne ce besoin à disposer d'alternatives plus efficaces, mieux tolérées et, si possible, adaptés au profil moléculaire de la tumeur.

Lorsque l'on regarde les données relatives à l'utilisation du sotorasib, dans le cas des accès dérogatoires, on voit la diversité des situations auxquelles les cliniciens ont été confrontés, avec des patients fragilisés, souvent inaptes à recevoir une succession de lignes de chimiothérapie. Par exemple, plus de 20 % des patients n'avaient pas reçu de chimiothérapie ou d'immunothérapie avant d'être traités par le sotorasib.

Quantitativement, ces données sont également démonstratives du besoin médical dans cette situation. Plus de 2 600 patients traités entre décembre 2020 et juin 2023, avec de manière constante chaque mois 80 à 100 nouveaux patients dans le cadre de l'accès précoce post-AMM dans plus de 280 centres français.

Cette constance du recours au sotorasib par les cliniciens montre non seulement qu'il existe un besoin, mais qu'il apporte une certaine réponse à ce besoin thérapeutique. De fait, lorsqu'on découvre une mutation KRAS G12C lors du profil génomique initial de la tumeur, lors du diagnostic qui constituait autrefois un facteur qui était péjoratif parce que synonyme d'impuissance en termes de traitement ciblé, elle est actuellement considérée comme une opportunité en termes de thérapeutiques.

Pour conclure, le sotorasib est réellement considéré par la communauté des oncologues et des oncopneumologues comme une avancée thérapeutique dans le domaine de la médecine personnalisée des CBNPC. Même si l'étude CodeBreak 200 comporte certaines imperfections sur le plan méthodologique, elle démontre un meilleur rapport efficacité, tolérance du sotorasib par rapport au docetaxel, avec en termes d'efficacité, un bénéfice sur la survie sans progression que l'on considère cliniquement pertinent, et une amélioration du taux de réponse également significative. En termes de tolérance, c'est un profil très différent du docetaxel, avec peu d'événements qui impactent la vie quotidienne des patients. Ceci se traduit par une préservation de la qualité de vie, en revanche détériorée sous le docetaxel, avec l'avantage de l'administration par voie orale.

C'est une option thérapeutique innovante parce que spécifique, d'un profil génomique particulier, qui répond à un besoin médical important en clinique, qui s'ajoute aux options disponibles, avec l'avantage de la voie orale et du meilleur profil de tolérance. Ceci explique que le sotorasib soit préconisé dans cette situation, dans les recommandations françaises et internationales.

Je vous remercie pour votre écoute et je repasse la parole à Monsieur Chauny.

M. CHAUNY.- Merci beaucoup au Docteur Pérol. En conclusion, étant donné l'ensemble des éléments qui viennent de vous être présentés, AMGEN sollicite pour LUMYKRAS un SMR important pour toutes ces raisons, et d'autre part un libellé d'ASMR V dans la prise de charge des patients, notamment au regard de ce besoin médical à disposer de nouvelles alternatives à ce stade de la stratégie thérapeutique, et dans des lignes ultérieures ; de l'intérêt de disposer de cette voie orale par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents qui sont tous administrés par voie intraveineuse, de l'impact attendu de sotorasib sur la qualité de vie, comme cela a été montré au moins d'un point de vue qualitatif et également relaté par les contributions des associations de patients.

Ce libellé d'ASMR serait également en cohérence avec le libellé qui avait été octroyé par la commission dans son avis initial du 15 juin 2022, avis conditionnel, ainsi que dans la façon dont le libellé a été voté lors de la séance du 7 juin 2023.

Nous vous remercions pour votre attention et restons évidemment à votre disposition, Docteur Pérol et l'équipe AMGEN, pour répondre à vos éventuelles questions supplémentaires.

• **M. Le Pr COCHAT, Président.-** Très bien. Merci. Je me permets juste de rebondir sur votre tout dernier commentaire. C'est vrai que dans l'avis initial l'ASMR était évalué un peu différemment parce que justement, on n'avait pas cette comparaison que vous nous avez fournie après. C'est ce qui explique le changement d'évaluation de l'ASMR.

Je passe la parole à Clara Locher.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- J'ai juste deux petites questions. Je ne me rappelle plus pourquoi la taille de l'échantillon a été divisée par deux en cours d'étude, ce qui nous met en difficulté sur l'évaluation de la survie sans progression.

Autre question par rapport à la qualité de vie. C'est tout de même un peu décevant qu'elle ait été évaluée seulement sur douze semaines. Surtout, je n'ai pas trouvé comme information, pour les patients du groupe docetaxel, quand est-elle évaluée par rapport à leur cycle de chimiothérapie. Puisqu'on imagine bien que la qualité de vie d'un patient sous chimio n'est pas identique dans les trois premiers jours suivant l'injection versus à la fin du cycle.

M. Le Dr PEROL.- La réduction de l'effectif, je laisse AMGEN répondre.

M. CHAUNY.- Oui, effectivement, Nathalie ou Béatrice ? Sinon, je peux la prendre. Effectivement, le *design* initial de l'étude prévoyait un nombre plus important de patients, probablement sur l'estimation de la différence d'efficacité, du delta d'efficacité qui avait conduit au calcul du nombre de sujets nécessaires, suite à notamment à l'équivalent d'une réunion pré-dépôt au niveau de la FDA, qui avait permis de conclure que les hypothèses prises par l'équipe d'AMGEN étaient probablement conservatrices par rapport au delta d'efficacité attendue sur la survie sans progression. Il a été décidé à ce moment-là, suite à ces échanges avec la FDA, de réduire les effectifs puisque finalement, le delta d'efficacité plus important, revu à la hausse dans les hypothèses statistiques, permettait de garantir la significativité de l'étude sur le critère principal.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas ce qui était écrit dans le dossier. C'était aussi vos hypothèses sur la survie, il me semble, en termes de critères secondaires qui avaient au départ conduit à une taille d'échantillon de 400 sujets. Secondairement, vos hypothèses sur la survie ont été modifiées.

M. CHAUNY.- Vous parlez sur la survie globale ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui. Dans le dossier que j'ai lu, le changement d'effectif était motivé, au moment de l'amendement 3 sur le fait que cet effectif, qui était requis sur le critère secondaire de survie, a été modifié.

M. CHAUNY.- Pour étayer cette partie, le fait que la FDA ait également recommandé d'ouvrir le *cross-over* pour les patients issus du bras docetaxel compromettait fortement les chances de pouvoir voir la survie globale sortir statistiquement significatif. Sachant que la puissance sur le critère de survie globale était probablement déjà un peu juste. Cela aurait été de toute manière difficile de sortir sur cette survie globale avec le *cross-over*. Il a donc été décidé de réduire l'effectif en garantissant malgré tout la significativité théorique sur la survie sans progression.

C'est une décision d'AMGEN effectivement, sur un critère de survie globale qu'il aurait été difficile d'atteindre. Cela a permis d'accélérer sur la fin du recrutement de l'étude et de la mise à disposition des résultats pour remplir les obligations de cette phase III confirmatoire pour ensuite revenir sur une AMM pleine et entière.

M. Le Dr PEROL.- Je réponds peut-être pour la qualité de vie. De mémoire, parce qu'on a participé à l'étude, je pense que la qualité de vie a été évaluée avant chaque cycle de chimiothérapie, juste avant l'administration de la cure. Il n'en reste pas moins que pour administrer du docetaxel depuis plus de 20 ans, la qualité de vie sous docetaxel est tout de même souvent altérée de façon significative sur toute la période du cycle. Même si

effectivement la fatigue est plus importante au départ, mais ne serait-ce que pour l'alopecie, cela impacte significativement la qualité de vie des patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour. Je n'ai que quelques commentaires à vous dire. On est les premiers déçus de la médiocrité des résultats de cette molécule parce qu'effectivement, le besoin est énorme, et le nombre de patients inclus dans les essais précoces en le témoin. Sans parler de la méthodologie qui a été très problématique, n'aurait-ce que même pour la PFS, parce qu'il y a eu trois comités avec des avis divergents et finalement, on ne sait plus très bien ce qu'il en est, le gain de PFS est mineur. Malheureusement, il ne se traduit pas par un gain de survie. Ceci est probablement expliqué par le fait que le taux de réponse, qui était plus proche de 40 % dans la phase I, et plus proche de 20 % ici. Vous aviez mis un taux de futilité à 23 %, là il est à 27 %. L'absence de gain sur la survie est surtout en rapport avec ce faible taux de réponse.

En ce qui concerne la qualité de vie, quand on regarde les courbes, sans mentionner le fait que pour toutes les échelles, il n'y avait pas de différences médicalement pertinentes d'établi, quand on regarde la dynamique des échelles et pas simplement à la semaine 12, on voit dans les deux bras un effondrement des indices qui sont finalement peu différents.

Pour terminer, personnellement, j'espérais qu'en termes de iatrogénie, il y aurait un différentiel. Je ne suis pas Maurice Pérol qui ne considère que les iatrogénies officiellement reliées aux médicaments. Mais quand on voit la iatrogénie globale, elle est peu différente. D'ailleurs, il y a eu un papier récent qui montrait que la iatrogénie est très augmentée, avec des effets majeurs, quand le sotorasib est administré juste après une immunothérapie.

En conclusion, nous sommes très déçus également parce que c'est un manque important dans la cancérologie pulmonaire, mais notre évaluation est le reflet des résultats.

M. Le Dr PEROL. Permettez-moi de répondre sur tous ces points, Monsieur Kouzan. Tout d'abord, le taux de réponse 28 versus 13 me paraît très significatif et très pertinent cliniquement quand on traite des patients ayant un cancer du poumon métastatique, après échec d'une chimio-immunothérapie. C'est quelque chose qui est important et ce n'est absolument pas négligeable.

Deuxièmement, le bénéfice d'une survie sans progression me paraît pertinent cliniquement. C'est une situation qui est difficile. Les patients évoluent très rapidement. Nous avons ici un gain qui me paraît, en termes de réduction du risque de progression, faire sens cliniquement. L'expérience qu'on en a, c'est qu'on a traité plus de 34 patients dans le cadre de l'ATU, on a inclus 6 patients dans l'étude, et pas du tout celle que vous décrivez.

Enfin, en termes de tolérance, je suis désolé, mais quand on fait un essai clinique, et que l'on appelle les événements indésirables, un grand nombre d'événements sont liés à la progression de la maladie. Cela explique que l'on est globalement toujours quasiment le même nombre d'événements indésirables dans les deux bras, avec une durée d'exposition aux médicaments qui est un peu différente. Mais de mettre sur le même plan la tolérance du sotorasib et celle

du docetaxel est un non-sens sur le plan clinique. Vous pourrez interroger tous les cliniciens. Ils vous diront la même chose.

Enfin, vis-à-vis de la toxicité hépatique, il est tout à fait vrai, vous avez raison, que la toxicité hépatique du sotorasib est plus importante chez les patients qui ont été exposés immédiatement avant l'administration du traitement par l'immunothérapie et qu'il est préférable d'attendre, si possible, un mois ou deux mois avant d'introduire le sotorasib pour réduire la fréquence des effets secondaires hépatiques. Ces effets secondaires sont bien maîtrisés par la diminution de la dose, par des interruptions de traitement qui peuvent être faites. Il n'y a pas eu de cas d'hépatite fatale. Ce sont des toxicités qui restent « biologiques », qui sont importantes, mais qui restent biologiques et qui n'impactent pas la qualité de vie du patient sous traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Elisabeth Aslangul.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Bonjour. Sur les effets indésirables, je ne vois pas bien la différence cliniquement, je ne suis que clinicien, pas oncologue, pour un patient entre les effets indésirables liés à la maladie qui sont les mêmes quel que soit le traitement, les deux traitements comparés, et les effets indésirables liés aux traitements. Finalement, il y a autant d'effets indésirables dans les deux bras, avec un produit qui réduit la progression, mais qui ne réduit pas la mortalité. C'est un peu cela qui fait qu'on a du mal à se décider, outre les problèmes de méthodologie. Quand on est clinicien et qu'on voit un malade qui a des effets indésirables, que ce soit la maladie ou que ce soit produit, en comparaison de deux produits, je ne vois pas de différence.

M. Le Dr PEROL.- Pour la majorité, il y a effectivement des effets indésirables qui sont liés au traitement, directement reliés, qui témoignent de la toxicité. Mais quand vous traitez des patients ayant un cancer du poumon en seconde ou en troisième ligne de traitement, beaucoup de ces événements sont effectivement des symptômes, une aggravation ou la survenue d'un événement qui est lié à la maladie, mais qui survient plus ou moins tard en fonction de l'approbation. Plus ils surviennent tard, mieux c'est, mais ils vont être enregistrés. Vous avez toujours un nombre d'événements rapportés au nombre de patients dans chaque bras. Dans une maladie qui est fatale à court terme, comme c'est le cas ici, vous avez invariablement dans ce type de situation un nombre d'événements indésirables qui va se rejoindre dans les deux bras.

Ce qui me paraît beaucoup plus significatif quand on parle de la tolérance du médicament et de la qualité de vie des patients sous traitement, c'est de considérer les événements indésirables qui sont liés au traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Le temps imparti est terminé. Je vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. J'ajouterai aussi que nous avons été très contents de voir que vous avez conduit tout de même l'étude jusqu'au bout. Quoi qu'il en soit, c'est un point important. Merci et bonne journée.

(Nathalie Varoquaux, Béatrice Fiquet, Maurice Pérol et Jean-Vannak Chauny quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Désolé Sylvie, et je ne sais plus qui d'autre avait levé la main. Maintenant, il y a le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'était simplement pour vous partager le planning de l'essai avec les numéros des cycles. Là le premier, cycle 2 à 4, 5 et plus. Et là, le jour où sont collectés, vous voyez les résultats de qualité de vie. C'est en pré pour le premier cycle, après à J5, après pour les autres cycles, c'est à J1, et parfois J5. C'est simplement pour vous apporter cette précision.

L'autre précision, pareil sur ces résultats de qualité de vie, pour vous rappeler que c'est une étude en ouvert, cela impacte aussi le résultat de qualité de vie. Comme l'a dit le laboratoire lui-même, ce sont des résultats qui sont non hiérarchisés, donc qu'on ne peut pas considérer comme étant statistiquement significatifs.

Enfin, dernier point, c'est pour les effets indésirables liés, pour appuyer sur ce qui a été dit par vous, ce n'est pas dans une étude en ouvert, c'est à fort risque de biais de considérer uniquement les effets indésirables liés aux traitements, c'est pour cela qu'on les présente, indépendamment de cette évaluation de causalité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je ne pourrai pas donner la parole à tout le monde parce qu'on a beaucoup de retard, et un gros dossier après, et plein d'experts qui attendent dans la salle d'attente. Serge.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais dire que la présentation ne change, de mon point de vue, rien dans les conclusions. Sur la qualité de vie, quand on regarde les courbes que j'avais mises dans mon rapport, elles s'effondrent rapidement dans les deux bras. D'autre part, ils ont utilisé des échelles absolument sans intervalle.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a une étude de validation qui a été ajoutée au dossier.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Ils ne mettaient pas la MCID.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si, elle y est, mais elle est supérieure à ce qu'ils rapportent dans leur analyse. C'est ce que je voulais dire, l'effet qu'ils montrent sur la qualité de vie est en deçà de ce qui est marqué dans leur rapport sur l'analyse de ces données, soit-disant en aveugle du bras de traitement.

En plus, je ne suis pas certaine que cela ait été évalué après le même nombre de cycles. C'était un autre point que je vous l'ai demandé. Dans le rapport, ils définissent des MID au jour 1 du cycle 3. Je ne suis pas sûre que ce qui soit rapporté dans l'essai, c'était à cette date.

La dernière chose que je voulais rappeler, c'est que les groupes de survie qui s'écartent au cours du temps, c'est normal. Là, j'attire votre attention sur le fait qu'elles ne s'écartent pas, elles se rapprochent, ce qui laisse penser que le risque relatif, le *hazard ratio* est une mauvaise mesure résumée de l'effet, puisque l'effet ne semble pas constant au cours du temps.

Enfin, je voulais rappeler aussi que dans le groupe contrôle, la médiane de survie est compatible avec leurs hypothèses qui étaient d'environ cinq mois, puisqu'on est à 4,5. Ils attendaient un effet avec une PFS médiane de 7,7 mois, et elle est de 5,6.

Enfin, sur la survie, ils disent que ce sont des résultats non matures. Pourtant, dans le protocole, il est écrit que l'analyse finale aura lieu quand on aura observé 198 décès. Eux, ils en ont plus de 200. Je ne comprends pas pourquoi ils disent que ce n'est pas mature, alors qu'ils avaient des hypothèses avec un HR à 0,75 et un nombre de décès calculé et qu'on le respecte bien. Là encore, les hypothèses n'ont rien à voir avec ce qui est observé.

J'ai terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci Sylvie. Jean-Pierre.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- Je suis plus que mal à l'aise. Je suis presque scandalisé par l'idée de distinguer les effets secondaires liés au traitement et liés à la maladie. Je pense que ce n'est pas éthique, surtout sur une maladie qui est assez fréquente, où ils auraient pu aller jusqu'au bout et ne pas faire les amendements dans la méthodologie.

Ensuite, sur la PFS, cela montre une activité. L'efficacité n'est pas démontrée, notamment en matière de qualité de vie. Il n'y a pas d'amélioration de la survie. J'ai peur aussi que les patients ne soient pas complètement informés dans des essais ouverts de ce type.

Ce n'est pas seulement du mal à l'aise, ce sont des grosses interrogations à la fois sur l'approche éthique, sur la méthodologie et sur la démonstration qui n'est pas convaincante.

Je reviens sous le contrôle des oncologues et des pneumologues, c'est peut-être un peu ancien effectivement, je ne vais pas revenir sur l'amélioration marginale, même extrêmement modeste, parfois des thérapies ciblées. Mais en gros, présenter précocement une prise en charge de soins palliatifs, on a démontré que cela pouvait améliorer la qualité de vie, voire la survie dans certains cas. Ça pouvait être aussi un comparateur pertinent qu'on ne retrouve pas ici.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai oublié de dire que sur la PFS, en plus, l'effet est dissocié sur la progression et les décès, ce qui m'avait frappée la première fois. Il y a plus de progression dans le bracelet sotorasib que dans le bras docetaxel. Ce sont les décès premiers sans progression, qui sont moindres dans le bras sotorasib. Ce qui fait que je pense vraiment qu'il faudrait que l'on demande, à chaque fois qu'il y ait un critère composite, l'effet dissocié sur chaque composante du critère. Ils ne l'ont pas présenté, on peut imaginer pourquoi ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Dernière intervention, Dominique Trégoures.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Très rapidement, c'était pour signaler la posologie qui est de 960 milligrammes. Cela représente tout de même huit comprimés à prendre tous les jours à la même heure. Je ne sais pas si on peut les diluer ou pas. C'était juste pour faire une petite remarque.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je peux juste rajouter que l'aire sous la courbe d'une posologie quatre fois moindre est strictement identique. Je ne comprends pas pourquoi ils ont choisi quatre fois plus. Ils se sont tiré aussi une balle dans le pied de ce point de vue.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci à tous pour vos commentaires, je propose qu'on revote. L'idée était de maintenir le vote précédent. Même au bureau, on a discuté SMRI, mais a priori, je pense qu'il faut même maintenir le vote précédent qui était faible V.

Mme KELLEY, pour la HAS.- V versus le docetaxel.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, effectivement, le laboratoire demandait dans la strate, mais nous n'avons vraiment aucune raison, comme je l'ai dit, de le mettre dans la strate. Autant c'était justifié lors du premier du premier passage, autant maintenant cela ne l'est plus.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants, sauf erreur de ma part, il y avait 21 voix pour et 1 voix contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, merci.

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

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

GSSF5 l'efficace relative.....8

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