

Décision n°2023.0374/DC/SEM du 5 octobre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité LUMYKRAS

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 5 octobre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le code des relations entre le public et l'administration, notamment son article L. 242-1 ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0146 du 28 avril 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire AMGEN SAS reçue le 26 janvier 2023 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 6 février 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 13 février 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 13 février 2023 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 2 mars 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 11 avril 2023 ;
Vu la notification de la HAS adressée le 21 septembre 2023 au demandeur ;
Vu les observations écrites reçues le 28 septembre 2023 ;
Entendu les observations orales d'AMGEN SAS reçues le 3 octobre 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 4 octobre 2023 ;
Vu les autres pièces produites au dossier ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande de renouvellement d'accès précoce susvisée concerne le médicament LUMYKRAS (sotorasib), dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur ».

En l'absence de notification d'une décision expresse le 22 juin 2023, en application de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique une décision tacite d'acceptation est née à cette date.

Au regard des données disponibles :

- La commission de la transparence considère désormais qu'il existe un traitement approprié dans l'indication considérée. La Commission considère que les résultats de l'étude de phase 3 randomisée versus docétaxel ne mettent pas en évidence de perte de chance pour les patients traités par docétaxel, par rapport à ceux traités par sotorasib. En effet, malgré une significativité statistique, la commission considère que la taille d'effet en matière de médiane de survie sans progression n'est pas cliniquement pertinente. Dans un contexte de cancer au stade avancé, avec pronostic défavorable à court terme, l'étude n'a pas mis en évidence de bénéfice en matière de survie globale ou de qualité de vie. La tolérance n'est pas améliorée avec le sotorasib.

- La commission de la transparence considère désormais que la mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié.
- La commission de la transparence considère que ce médicament n'est désormais plus présumé innovant dans l'indication considérée car bien qu'il s'agisse d'une nouvelle modalité de prise en charge, par voie orale, les résultats de l'étude de phase 3 randomisée versus docétaxel ne permettent pas de conclure à un changement substantiel dans la prise en charge du fait d'une absence de pertinence clinique du bénéfice en survie sans progression (différence absolue d'environ 1 mois), d'une absence de bénéfice démontré en survie globale ou en qualité de vie dans un contexte de cancer avancé, et d'une tolérance non améliorée.

S'appropriant les motifs de l'avis de la commission de la transparence, le collège considère par conséquent que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont plus remplis.

Par conséquent, la décision tacite d'acceptation née le 22 juin 2023 en l'absence de notification d'une décision expresse à cette date est entachée d'illégalité. Il y a lieu de la retirer en application de l'article L. 242-1 du code des relations entre le public et l'administration.

Pour les mêmes raisons, la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce est refusée en application du IV de l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 2

La continuité des traitements initiés est assurée dans les conditions énoncées à l'article L. 162-16-5-4 du code de la sécurité sociale.

Article 3

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 5 octobre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Sotorasib
LUMYKRAS 120 mg****Comprimés pelliculés****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 4 octobre 2023**

- Cancer du poumon
- Adulte
- Secteur : hôpital

Synthèse

Avis défavorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce de LUMYKRAS (sotorasib) dans l'indication suivante : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur.**

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données du PUT-RD	7
4.	Discussion	8
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	8
6.	Annexes	Erreur ! Signet non défini.

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI Présentations concernées*	sotorasib (L01XX73) LUMYKRAS 120 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 240 comprimés pelliculés (CIP : 34009 302 419 3 6)
Laboratoire	AMGEN
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 28/04/2022 dans l'indication : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique ¹ Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM	Le médicament LUMYKRAS (sotorasib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans cette indication le 06/01/2022. En date du 15/06/2022, la CT a rendu un avis conditionnel favorable ² au remboursement dans l'indication (périmètre similaire à l'AP), et lui a octroyé un SMR faible et une ASMR V. En date du 19/07/2023, la CT a réévalué LUMYKRAS (sotorasib), la conditionnalité de l'avis a été levée, et la CT a maintenu l'avis favorable au remboursement, avec un SMR faible et une ASMR V versus docétaxel ³ .
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la protéine KRAS G12C.
Informations au niveau international	Prise en charge en Allemagne, Autriche, Bulgarie, Slovénie et Suède dans l'indication de l'AMM. Prise en charge en cours d'évaluation en Belgique, Espagne, Italie et Pays-Bas. Prise en charge au Royaume-Uni dans l'indication « <i>LUMYKRAS is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with KRAS G12C-mutated</i>

¹ Avis du collège de la HAS du 28/04/2022 – LUMYKRAS - https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-05/lumykras_decision_et_avis_ct.pdf

² Avis CT du 15/06/2022 – LUMYKRAS – https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19740_LUMYKRAS_PIC_INS_AvisDef_CT19740.pdf

³ Avis CT du 19/07/2023 – LUMYKRAS - https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20189_LUMYKRAS_PIC_REEV_AvisDef_CT20189.pdf

	<i>locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), who have progressed on, or are intolerant to, platinum-based chemotherapy and/or anti PD-1/PD-L1 immunotherapy »</i> AMM aux Etats-Unis superposable : « <i>treatment of adult patients with KRAS G12C mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), as determined by an FDA approved test, who have received at least one prior systemic therapy »</i>
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 4 octobre 2023. Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) : Association De l'Air ! Patients, aidants, soignants, ensemble dans la lutte contre le cancer du poumon ; et Association Patients en Réseau Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques : étude CodeBreak 200

A l'appui de cette demande de renouvellement, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude de phase III, randomisée versus docétaxel (CodeBreak 200).

Principaux éléments méthodologiques de l'étude CodeBreak 200

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, comparative versus docétaxel, randomisée, en ouvert, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du sotorasib par rapport au docétaxel en termes de survie sans progression chez 345 patients adultes atteints d'un CBNPC avec mutation KRAS G12C ayant déjà reçu au moins une bi-chimiothérapie à base de platine et une immunothérapie au stade localement avancé ou métastatique.

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- Groupe expérimental : sotorasib, 960 mg/jour, voie orale ;
- Groupe contrôle : docétaxel, 75 mg/m² toutes les 3 semaines, voie IV (posologie de l'AMM) ;

Le critère d'évaluation principal a été la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant, en aveugle. La survie sans progression était définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une progression selon les critères RECIST 1.1, ou d'un décès, toutes causes.

Les critères de jugement suivants ont été contrôlés pour la multiplicité (contrôle du risque alpha unilatéral à 0,025) en utilisant la procédure de Maurer-Bretz : survie sans progression (critère de jugement principal, cf. ci-dessus), le taux de réponse objective évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST 1.1 et la survie globale. En cas de significativité statistique de ces 3 critères, une analyse adaptée pour la multiplicité était prévue pour la qualité de vie.

Les analyses intermédiaire suivantes ont été planifiées a priori :

- Une analyse intermédiaire de la survie sans progression était planifiée après la survenue d'environ 160 événements ou si le recrutement était terminé et l'ensemble des patients suivis durant au

- moins 6 semaines. L'analyse finale de survie sans progression était planifiée après la survenue de 230 événements ;
- Une analyse intermédiaire de la survie globale a été planifiée lors de la significativité statistique de l'effet sur la survie sans progression ou après 175 décès. L'analyse finale de survie globale était planifiée après la survenue de 198 décès ;
 - Les seuils de significativité pour ces analyses étaient déterminés en utilisant la méthode de O'Brien-Fleming pour la survie sans progression, et avec un seuil de 0,01% pour l'analyse intermédiaire de la survie globale.

A noter que lors de l'amendement 3 au protocole du 15/02/2021 (1^{ère} randomisation effectuée le 04/06/2020), plusieurs modifications ont été effectuées :

- Réduction du nombre de sujets de 650 à 330 patients ;
- Ajout d'une analyse intermédiaire de la survie sans progression (160 événements) ;
- Cross-over possible pour les patients du groupe docétaxel, en cas de progression selon l'investigateur et confirmée par le comité indépendant.

Principaux résultats de l'étude CodeBreak 200

Un total de 345 patients a été randomisé dont 171 patients dans le groupe LUMYKRAS (sotorasib) et 174 patients dans le groupe docétaxel. Dans cette étude en ouvert, 2 patients dans le groupe LUMYKRAS (sotorasib) et 23 patients dans le groupe docétaxel n'ont pas reçu le traitement de l'étude. A noter que 16 patients du groupe docétaxel ont souhaité quitter l'étude après avoir été randomisés (étude en ouvert), et sans recevoir le traitement (versus 1 seul patient dans le groupe sotorasib). Les caractéristiques initiales des 23 patients n'ayant pas reçu du docétaxel étaient cependant similaires à celles des 151 patients en ayant reçu (notamment en termes de meilleure réponse à la ligne précédente, ECOG, délai depuis le diagnostic, métastases cérébrales, métastases hépatiques).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes randomisés. L'âge médian était de 64 ans (min-max : 32-88). La majorité des patients était des hommes (59 %), avec un ECOG 1 (66 %), avaient reçu 1 (45 %) ou 2 (39 %) lignes antérieures pour le stade avancé/métastatique, n'avait pas de métastase cérébrale (66 %) ni hépatique (81 %). Il s'agissait majoritairement d'anciens (77 %) ou de fumeurs actuels (19 %), avec une histologie majoritairement non-épidermoïde (97%). Le délai médian depuis le diagnostic était de 17 mois (min-max : 2-227).

L'analyse intermédiaire du critère de jugement principal (survie sans progression), prévue a priori au protocole, a été réalisée sur le gel de données du 05/10/2021, après la survenue de 171 événements. Le seuil de significativité (méthode de O'Brien-Fleming) pour cette analyse intermédiaire était de 0,009, et celui pour l'analyse finale de 0,022. La médiane de suivi était de 30 semaines (min-max : 0-57) dans le groupe sotorasib et de 22 semaines (min-max : 0-56) dans le groupe docétaxel.

Sur le rapport initial du 20/12/2021, reposant sur le gel de données du 05/10/2021, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les 2 groupes : HR=0,8 [IC95% : 0,6-1,1]. Le comité de suivi des données a recommandé une poursuite de l'étude sans changement.

En avril 2022, une analyse après mise à jour a été réalisée sur les mêmes données du 05/10/2021. Cette mise à jour comprenait une nouvelle évaluation des événements par le comité de relecture indépendant. Cette nouvelle analyse a été justifiée par une discordance plus élevée que prévue entre les résultats obtenus par le comité de relecture indépendant (utilisé pour l'évaluation des critères de jugement) et un comité de confirmation centralisée de la 1^{ère} progression (utilisé uniquement en cas de progression déclarée par l'investigateur (en ouvert), afin de confirmer ou non cette progression, notamment pour pouvoir arrêter ou changer le traitement). Les résultats de cette analyse après mise à jour étaient

discordants de ceux décrits ci-dessus, puisque la significativité statistique était atteinte. Bien que la conduite de l'étude n'ait pas été modifiée, le laboratoire a été averti de ces résultats positifs.

Plusieurs limites méthodologiques sont à souligner concernant cette analyse actualisée, notamment :

- Seules les conclusions du comité de relecture indépendant ont été modifiées : l'analyse par le comité de confirmation centralisée de la 1ère progression a été considérée comme « juste », sans qu'aucune justification ne vienne étayer cette hypothèse ;
- La non prise en compte de la multiplicité des analyses liée à cette réévaluation.

Au total, la reproductibilité de la mesure de la survie sans progression dans cet essai peut être questionnée.

L'analyse finale de la survie sans progression a été effectuée sur le gel de données du 02/08/2022. La durée médiane de suivi a été de 15,2 mois [IC95% : 14,9-17,3] dans le groupe sotorasib et de 6,9 mois [IC95% : 5,4-15,5] dans le groupe docétaxel. **La supériorité du sotorasib par rapport au docétaxel a été démontré en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant selon les critères RECIST 1.1 : HR=0,66 [IC95% : 0,51-0,86] (p=0,002). La médiane de survie sans progression selon le comité indépendant a été de 5,6 mois [IC95% : 4,3-7,8] dans le groupe sotorasib, et de 4,5 mois [IC95% : 3,0-5,7] dans le groupe docétaxel, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 1,1 mois.**

Une réponse objective a été mise en évidence chez 48 patients (28 % [IC95% : 22-35], avec 2 réponses complètes et 46 réponses partielles) du groupe sotorasib, et chez 23 patients (13 % [IC95% : 9-19], exclusivement des réponses partielles) du groupe docétaxel, soit un OR=2,6 [IC95% : 1,5-4,6] (p<0,001).

L'analyse finale de la survie globale a été effectuée sur le gel de données du 02/08/2022. La durée médiane de suivi a été de 17,7 mois [IC95% : 17,0-19,2] dans le groupe sotorasib et de 16,3 mois [IC95% : 16,1-17,1] dans le groupe docétaxel. **Aucune différence n'a été mise en évidence en termes de survie globale entre les deux groupes. La médiane de survie globale a été de 11,3 mois [IC95% : 9,0-14,9] dans le groupe docétaxel, et de 10,6 mois [IC95% : 8,9-14,0] dans le groupe sotorasib, HR=1,01 [IC95% : 0,77-1,33].** Des analyses de sensibilité destinées à prendre en compte le cross-over (méthodes de *rank preserving structural failure time*, *inverse probability of censoring weighting*, approches en 2 étapes) ont montré des résultats similaires.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie compte tenu de leur caractère exploratoire (arrêt de la séquence hiérarchique du fait de la non-significativité de la survie globale) et du caractère ouvert de l'étude.

La quasi-totalité des patients a rapporté un événement indésirable (EI) : 98% dans les 2 groupes. La proportion d'EI de grades ≥ 3 a été de 60 % dans le groupe docétaxel, et de 72 % dans le groupe sotorasib. La proportion d'EI graves a été de 44 % dans le groupe docétaxel, et de 54 % dans le groupe sotorasib. La proportion d'EI conduisant à une interruption totale du médicament a été de 16 % dans le groupe docétaxel et de 17 % dans le groupe sotorasib. La proportion d'EI conduisant à une interruption temporaire du médicament a été de 28 % dans le groupe docétaxel et de 51 % dans le groupe sotorasib. La proportion d'EI conduisant à une réduction de dose du médicament a été de 29 % dans le groupe docétaxel et de 15 % dans le groupe sotorasib. La proportion d'EI conduisant au décès a été de 12 % dans le groupe docétaxel et de 22 % dans le groupe sotorasib.

Les EI d'intérêts suivants ont été collectés à l'aide de la procédure SMQ (*standardized MedDRA query*) du dictionnaire MedDRA (seuls les résultats de la recherche dite large sont rapportés) :

- Hépatotoxicité : 24 % dans le groupe sotorasib, et 5 % dans le groupe docétaxel
- Pneumonie : 2 % dans le groupe sotorasib, et 3 % dans le groupe docétaxel
- Toxicité rénale : 18 % dans le groupe sotorasib, et 12 % dans le groupe docétaxel

La Commission rappelle que dans le cadre de cette étude en ouvert, l'estimation des EI liés au traitement s'accompagne d'un fort risque de biais⁴ (classement différentiel). Ces données ne seront par conséquent pas décrites.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Lors de sa demande de renouvellement, le laboratoire a déposé les éléments suivants :

- Le rapport final de l'ATU
- Les résultats d'une étude observationnelle chez des patients inclus dans l'ATU. L'effectif total représentent 10 % des patients traités dans le cadre de l'ATU. Compte tenu de la précision insuffisante liée à ce faible effectif, et à la possibilité de biais, ces données ne sont pas susceptibles d'apporter une estimation non biaisée des résultats d'efficacité et de tolérance au sein de la population de l'ATU. Par conséquent, ces données ne seront pas décrites.
- Le 1^{er} rapport de suivi de l'accès précoce.

3.2.1 Rapport final de l'ATU

Au total, 1 077 demandes d'accès au traitement ont été effectuées, dont 37 ont été refusées. Parmi les 1 040 demandes acceptées, 1 011 patients ont été considérés comme traités (médicament fourni par le laboratoire). Parmi eux, 958 patients ont été considérés comme exposés (53 patients n'ayant jamais initié le traitement).

Parmi les 1 011 patients traités, seuls 220 (22 %) ont eu une visite de suivi documentée. Compte tenu de la précision insuffisante liée à ce faible effectif, et à la possibilité de biais, les données de suivi (efficacité ou tolérance) ne seront pas décrites.

3.2.2 1^{er} rapport de suivi de l'accès précoce

Ce rapport de suivi couvre la période du 07/06/2022 (1^{er} patient inclus) au 07/02/2023 soit environ 8 mois.

Les patients traités dans le cadre de l'accès précoce pouvaient être des patients déjà traités dans le cadre de l'ATU basculant dans le système d'accès précoce, ou les patients inclus directement dans l'accès précoce (selon la date d'inclusion des patients). Les patients de l'ATU étant déjà décrits précédemment, seuls les patients inclus indirectement dans l'accès précoce seront décrits.

Au total, 783 demandes d'accès précoce ont été effectuées, et 750 patients ont été considérés comme exposés au sotorasib. Seuls ces 750 patients seront décrits dans la suite de ce paragraphe.

Parmi les caractéristiques de ces patients, l'âge médian était de 66 ans (min-max : 30-91), et il s'agissait en majorité d'hommes (57 %), fumeurs actuels (81 %) ou anciens fumeurs (16 %). A noter que 17 % des patients avaient un score ECOG 2 et 1 % un score ECOG 3 ou 4. La médiane de lignes antérieures de traitement était de 1 (min-max : 0-6). Au total, 68 % des patients avaient reçu 1 ligne antérieure, 21 % avaient reçu 2 lignes antérieures, 5 % avaient reçu 3 lignes antérieures et 5 % avaient reçu 4 lignes et plus.

Parmi les 750 patients traités, seuls 109 (15 %) ont eu une visite de suivi documentée. Compte tenu de la précision insuffisante liée à ce faible effectif, et à la possibilité de biais d'attrition, les données de suivi (efficacité ou tolérance) ne seront pas décrites.

⁴ <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>

4. Discussion

Les résultats de l'étude de phase 3 sont limités par les points suivants :

- Malgré la significativité statistique, l'estimation de taille d'effet (notamment par l'estimation ponctuelle de la différence absolue des médianes) en termes de survie sans progression est faible, et la pertinence clinique de celle-ci est discutable ;
- La réalisation en ouvert de l'étude, ayant entraîné des biais d'évaluation possible, et notamment l'évaluation des décisions de traitement, avec de façon notable une augmentation dans le groupe docétaxel de changements de traitement avant progression par rapport au groupe docétaxel (31 patients versus 24) ;
- La contradiction sur les résultats de l'analyse intermédiaire de survie sans progression remet en cause la reproductibilité de cette mesure dans cet essai ;
- Dans un contexte de maladie au stade avancé, ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur, et compte tenu du pronostic défavorable à court terme, l'absence d'impact démontré en survie globale lors de l'analyse finale ;
- L'absence de pertinence clinique du taux de réponse dans ce contexte, compte tenu notamment de la disponibilité des résultats finaux de l'analyse de survie globale ;
- L'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- Le profil de tolérance du sotorasib, n'apparaissant pas comme plus favorable que celui du docétaxel notamment sur la toxicité hépatique et rénale, et sur la fréquence d'effets indésirables avec issue fatale. Il est à noter par ailleurs qu'une exposition à 25% de la dose testée dans cet essai produit la même aire sous la courbe plasmatique ;

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, non rare et invalidante dès lors que le cancer du poumon représente la 1^{ère} cause de décès par cancer en France, avec une survie nette standardisée à 5 ans, tous stades confondus, de 20%. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) peut être altérée.

5.2 Absence de traitement approprié

La Commission considère qu'il existe désormais un traitement approprié dans l'indication considérée. En effet, la Commission considère que les résultats de l'étude de phase 3 randomisée versus docétaxel ne mettent pas en évidence une perte de chance pour les patients traités par docétaxel, par rapport à ceux traités par sotorasib :

- Malgré une significativité statistique, la Commission considère que la taille d'effet en termes de survie sans progression n'est pas cliniquement pertinente ;
- Dans un contexte de cancer au stade avancé, avec un pronostic défavorable à court terme, l'étude n'a pas mis en évidence un bénéfice en termes de survie globale ni en termes de qualité de vie;
- La tolérance n'est pas améliorée sous sotorasib.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La Commission considère désormais que la mise en œuvre du traitement par sotorasib peut être différée puisqu'il existe un traitement approprié.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est plus présumé innovant dans l'indication considérée car :

- bien qu'il s'agisse d'une nouvelle modalité de prise en charge, par voie orale ;
- les résultats de l'étude de phase 3 randomisée versus docétaxel ne permettent pas de conclure à un changement substantiel dans la prise en charge : absence de pertinence clinique du bénéfice en survie sans progression (différence absolue d'environ 1 mois), absence de bénéfice démontré en survie globale dans un contexte de cancer avancé, absence de conclusion formelle sur la qualité de vie, et une tolérance non améliorée ;

Recommandations

La Commission donne un avis défavorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de LUMYKRAS (sotorasib) dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé, présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.