



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 octobre 2023

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 (CT AP-190) - AMGEN SAS — Observations — Post-AMM — Renouvellement

M. le Pr COCHAT, Président.- On passe à LUMYKRAS pour lequel la HAS est amenée à examiner à nouveau ce dossier de renouvellement d'AP, suite à des observations du laboratoire exploitant, c'est-à-dire AMGEN, qui a souligné un point de procédure nécessitant que la HAS reprenne une décision en bonne et due forme. Dans ce cadre, la CT doit se prononcer à nouveau au regard des données actuelles et des observations formulées par le laboratoire, que le chef de projet nous présentera, sur ce renouvellement d'autorisation d'accès précoce. On devra à nouveau se prononcer sur les quatre critères. On va respecter impérativement la durée qui était prévue, c'est-à-dire de 30 minutes au total pour ce dossier au maximum. Si c'est moins, c'est moins. Je vais passer la parole au chef de projet qui va résumer. On a rencontré le laboratoire, il y a quelques jours en présence du président qui représentait le collège. Le chef de projet va nous résumer les données et résumer les observations écrites et orales faites par le laboratoire AMGEN.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier il n'y a pas de déport.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit du renouvellement de l'accès précoce pour LUMYKRAS, le sotorasib, dans l'indication en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé, qui présente la mutation KRAS G12C, et dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieur. À l'appui de cette demande, le laboratoire a déposé les résultats d'une étude de phase III randomisée *versus* docetaxel, qui est l'étude *CodeBreak 200*.

Le critère de jugement principal de cette étude était la survie sans progression, évalué par un comité indépendant selon les critères RECIST. Les critères de jugement secondaire, avec prise en compte de la multiplicité des analyses, c'était le taux de réponse objective et la survie globale.

Je ne reprendrai pas tous les éléments du DP, mais je vais vous rappeler les principaux résultats et limites de cette étude.

Sur les résultats, la significativité statistique du critère de jugement principal a été démontrée en termes de survie sans progression, avec un petit *p* à 0,02 inférieur au seuil qui était défini a priori. Pour estimer la taille d'effet, vous avez à votre disposition le *hazard ratio* à 0,66, et les médianes de survie sans progression dans les deux groupes sont de 4,5 mois et 5,6 mois, ce qui fait une estimation ponctuelle de la différence absolue de 1,1 mois.

La significativité des statistiques a également été démontrée sur le critère de taux de réponse objective. En revanche, l'analyse finale de survie globale n'a pas mis en évidence de différences statistiques entre le sotorasib et le docetaxel. La tolérance du sotorasib n'apparaît pas plus favorable que celle du docetaxel selon les données de cette phase III, avec 72 % d'effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 pour une sotorasib *versus* 60 % pour le docetaxel. Même chose pour les effets indésirables graves : 54 % sotorasib *versus* 44 %

docetaxel. Même chose concernant les effets indésirables conduisant au décès, avec 22 % dans le groupe sotorasib et 12 % pour le docetaxel.

A noter une typologie différente des effets indésirables, avec un profil de tolérance du sotorasib qui est plus marqué par une hépatotoxicité, une toxicité rénale. On peut également noter qu'une exposition à 25 % de la dose testée dans cet effet produit la même aire sous la courbe plasmatique.

Il y a plusieurs limites méthodologiques de cette étude. La première, c'est la réalisation en ouvert qui a entraîné des biais d'évaluation possibles, notamment l'évaluation des décisions de traitement, avec une augmentation dans le groupe docetaxel de changement de traitement avant progression par rapport à l'autre groupe, 31 patients *versus* 24. Comme cela vous est détaillé dans le document préparatoire, il y a également une contradiction sur les résultats de l'analyse intermédiaire de survie sans progression, qui remet en cause la reproductibilité de la mesure de la PFS dans cet essai. Enfin l'absence de conclusion formelle qui peut être tirée des résultats de qualité de vie.

Je vais vous résumer à présent les observations écrites et orales du laboratoire, qui concernent essentiellement la pertinence clinique du résultat. Le laboratoire considère que les résultats de la PFS sont cliniquement pertinents, tout comme le sont ceux du taux de réponse objective dans ce contexte. Cela permet, selon le laboratoire, de conclure un intérêt en termes d'efficacité. Le laboratoire considère qu'il y a une amélioration de la qualité de vie, que la voie orale et les résultats de qualité de vie, bien qu'ils ne soient pas formellement testés statistiquement, ainsi que les contributions des associations de patients, permettent de conclure à un intérêt en termes de qualité de vie et de parcours de soins.

Sur la tolérance, le laboratoire considère que le profil de tolérance observé, notamment via les effets indésirables liés au traitement, permet de conclure à un intérêt en termes de tolérance. A l'appui de ces éléments, le laboratoire considère que le sotorasib est présumé innovant, qu'il permet également d'exclure le docetaxel comme traitement approprié, donc de conclure que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci Paul. Je me tourne vers vous. Avez-vous des questions ou des commentaires ? Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'ai des commentaires en tant que rapporteur du dossier. En fait, j'ai classé les points positifs et les points négatifs. Je vais vous les lister de mon point de vue, sachant qu'il y a un grand chapeau, mais qui normalement ne doit pas influencer, c'est qu'il y a une énorme attente dans cette pathologie, puisqu'il n'y a pas de traitement. Sachant tout de même que le cancer du poumon muté KRAS est sensible à l'immunothérapie. On arrive après un échec d'immunothérapie.

En regardant ce dossier, j'ai les éléments négatifs suivants, d'abord : le gain de SSP est d'une part marginal parce que c'est un mois, d'autre part, il n'est pas robuste parce qu'il y a eu trois comités qui ont donné des avis plus ou moins fluctuants. La SSP, le délai marginal est peu robuste.

En ce qui concerne la qualité de vie, les courbes montraient une dégradation très rapide dans les deux bras. Les chiffres fournis montrent des valeurs qui sont marginales, sachant que l'industriel a produit une méthodologie pour réévaluer les bornes, sachant qu'il n'a pas tenu compte de ce qui avait été publié dans les publications antérieures, qui montrait que les bornes vis-à-vis de l'amélioration et de la dégradation étaient différentes. Quand on reprend les chiffres de la qualité de vie, ils n'excèdent pas les bornes publiées dans la littérature.

En ce qui concerne toujours les points négatifs, la survie globale n'est pas différente, même elle est « pire ». Les courbes se superposent. Sinon la médiane, dans le groupe traité, c'est 10,6 mois, alors que dans le docetaxel, c'est 11,3 mois. C'est un peu pire, mais grosso modo, pas de beaucoup.

En ce qui concerne la tolérance, un autre point négatif, c'est vrai que la fréquence des événements indésirables sévères rapportés par l'industriel et ceux entraînant un décès est plus fréquent dans le groupe sotorasib que dans le groupe comparateur. Il faut savoir aussi que depuis que l'industriel a déposé le dossier, il y a eu une publication française qui montre que si l'on débute le sotorasib assez tôt dans le mois qui suit l'arrêt de l'immunothérapie, cela majore de manière très substantielle l'iatrogénie.

Voilà la colonne des moins. Autrement, effectivement, et le chef de projet en a parlé, la dose qui a été testée est une dose qui est multipliée par quatre en ce qui concerne... Enfin, je m'exprime mal. Une dose de 25 % de la dose administrée donne la même AUC. Je ne comprends pas pourquoi l'industriel s'est embarqué dans une dose superfétatoire d'un facteur quatre.

Maintenant, je passe à la colonne des plus éventuels. Le taux de réponse est de 28 % *versus* 11 %, c'est-à-dire qu'il y a un taux de réponse très minoritaire. Quasiment les trois quarts des patients ne répondent pas. La typologie de l'iatrogénie est différente. (*Inaudible, F7, 0.09.37*), on peut avoir une insuffisance médullaire, on peut avoir une toxicité neurologique qui est difficilement réversible en ce qui concerne les neuropathies périphériques. C'est un argument que j'ai plutôt placé dans la colonne des plus.

Autre argument dans la colonne des plus, c'est l'administration par voie orale, qui ne nécessite pas de retourner en hôpital de jour.

Une fois qu'on a dit ça, c'est une décision qui est, de mon point de vue, extrêmement difficile. On est devant des traitements qui sont très médiocres, aussi bien d'un côté que de l'autre. Au début, je me disais que d'avoir une médiocrité orale est peut-être moins pire qu'une médiocrité intraveineuse. De toute façon, on l'a évalué, en ce qui concerne le droit commun, et le faible V est tout à fait justifié. En ce qui concerne la poursuite de l'accès précoce, je dois dire que maintenant, j'ai un avis un peu sur le fléau de la balance. Pour moi un argument, mais je ne sais pas si c'est un argument, c'est qu'il y a eu 2 000 patients qui ont eu cet accès. Si l'on interrompt l'accès, sachant que l'AMM est toujours conditionnée et qu'elle n'a pas encore été rediscutée au niveau de l'EMA, n'y a-t-il pas une iniquité de traitement ? Mais le nombre de faits dans la colonne des moins relativise ce questionnement. Voilà ce que je voulais dire.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais replacer les choses dans le contexte de l'accès précoce. Il me semblait qu'on était dans une situation où l'on attendait parfois une confirmation en termes de bénéfice en survie d'un médicament pour s'assurer... D'ailleurs, c'est ce qui est écrit au début des rapports. On dit qu'il y a un besoin pour ces malades de médicaments montrant un bénéfice en survie et en qualité de vie. On l'écrit en haut de tous les rapports. Il me semble que nous ne sommes pas dans une situation justement, où nous avons un médicament qui démontre un effet ni sur la survie ni sur la qualité de vie. Il a l'AMM conditionnelle. Par rapport à l'accès précoce, par rapport justement à ce qu'on attend toujours d'éléments confirmatoires par rapport aux niveaux de preuve, des données, à l'incertitude qu'on a, à la levée du pari, vous l'appellez comme vous le voulez, il me semble que l'on est dans une situation où l'on a relativement d'informations pour lever l'incertitude dans un sens plutôt que dans l'autre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Dominique Trégourès.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- C'était juste pour rebondir. Tu parlais de la forme orale, mais il faut tout de même qu'ils prennent 8 comprimés. C'est bien ça ? 8 comprimés tous les jours.

M. le Pr COCHAT, Président.- Clara Locher.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est juste qu'à partir du moment où ils ont le droit commun, qu'est-ce qu'apporterait de plus le renouvellement d'accès précoce, en dehors d'éviter une négociation trop longue. Je ne sais pas bien, il y a un truc.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sophie va répondre.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- L'accès en droit commun n'est effectif qu'à partir du moment où il y a un journal officiel avec un arrêté qui paraît. À ce jour, cet arrêté n'est pas paru, il y a des négociations en cours.

M. le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres commentaires ou questions ? OK. On va devoir revoter. Je vous demande que l'on vote d'emblée sur les quatre critères. On ne passera pas par le vote global, on passera par les quatre critères que nous allons voter maintenant. Vous êtes habitués à l'ordre. Auparavant Jean-Christophe Mercier.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- J'ai lu avec attention la lettre avec les 16 pages qui suivent, il y a certaines phrases que je ne comprends pas. J'aurais souhaité que vous puissiez m'expliquer. Par exemple, dans le début de la lettre, « nous vous demandons de ne pas retirer la décision de renouvellement tacite, et donc de vous abstenir d'adopter la décision de refus de renouvellement de l'AP de LUMYKRAS telle qu'envisagée par le collègue ». Ça veut dire quoi cette phrase ? J'ai besoin d'une explication.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- C'est vrai, mais là le débat aujourd'hui en CT, c'est vraiment sur les quatre critères HAS, vraiment sur le fond scientifique. C'est vraiment l'objet du débat et ce sur quoi porte le vote.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le courrier en question a été bien analysé par le service juridique. On vous en a fait la transcription.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est parfait. Merci beaucoup.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet nous a remis les quatre critères que je vous répète : maladie grave, rare ou invalidante, absence de traitement approprié, médicament présumé innovant et mise en œuvre du traitement qui ne peut être différé. Je vous laisse voter sur les quatre critères

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants Pour le critère 1, il y avait 21 voix pour, 1 abstention. Pour le critère 2, 23 contre, 2 abstentions. Pour le critère 3, 21 voix contre, 1 abstention. Pour le critère 4, 21 voix contre, 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un refus du renouvellement d'autorisation d'accès précoce. OK, merci à tous. Bonne fin de journée.