



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 janvier 2025

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. Examen - Inscription - KRAZATI (CBNPC) (adagrasib) (CT-21134) – Examen Post-AMM - Première demande - KRAZATI (adagrasib) (CT AP-434) – BRISTOL-MYERS SQUIBB

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à KRAZATI. On peut faire rentrer Benoît qui est dans la salle d'attente et refaire rentrer Serge.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt et il n'a pas été identifié de manière susceptible de placer le Docteur Kouzan en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge, merci de te rejoindre à nous pour l'évaluation de KRAZATI qu'on va voir dans le cadre du droit commun et d'un accès précoce. Il va nous être présenté par la chef de projet. Ensuite, on a la contribution de l'association Patients en Réseau. C'est une contribution écrite, puis Serge et Marina.

Une chef de projet, pour la HAS.- Merci. Aujourd'hui, vous examinez la demande d'inscription et d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité KRAZATI, l'adagrasib au dosage de 200 mg en comprimés pelliculés. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif irréversible de la mutation KRAS G12C. La posologie est de trois comprimés de 200 mg deux fois par jour. Le CHMP a initialement refusé l'autorisation de mise sur le marché conditionnel de KRAZATI en raison de données insuffisantes, mais après réexamen, il a recommandé l'autorisation conditionnelle sous réserve de la soumission des résultats de l'étude confirmatoire KRYSTAL-12 avant le troisième trimestre 2024.

L'indication de l'AMM est également revendiquée pour l'autorisation d'accès post-AMM. KRAZATI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé avec la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur. Cette spécialité a fait l'objet d'un accès compassionnel depuis le 3 avril 2023, dans l'indication du cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique en présence d'une mutation de KRAS-G12C ayant échappé à une seconde ligne de traitement par docétaxel ou non éligible à un traitement par docétaxel.

Pour cette demande d'inscription, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV versus le docétaxel et pas d'ISP.

Le traitement de première ligne pour le cancer bronchique non à petites cellules avancé dépend de l'état du patient. Il repose majoritairement sur l'association chimiothérapie immunothérapie. La prise en charge en deuxième ligne dépend du traitement reçu en première ligne, ainsi que de l'histologie de la tumeur. Le traitement de deuxième ligne est le plus souvent le docétaxel seul. Dans l'indication du cancer bronchique non à petites cellules avancé, la CT a déjà évalué plusieurs thérapies, dont les immunothérapies OPDIVO, TECENTRIQ, KEYTRUDA et la thérapie ciblant la mutation KRAS G12C, LUMYKRAS. Concernant cette spécialité, sa demande d'accès précoce a été refusée en 2023 et il lui a été octroyé un SMR faible et une ASMR V versus le docétaxel.

Cette demande repose sur les données de l'étude KRYSTAL 12, l'analyse finale de la survie sans progression. La date d'extraction était le 31 décembre 2023. Il s'agit d'une étude de phase III de supériorité, randomisée 2:1 en ouvert, comparative versus le docétaxel, chez 453 patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, de stade localement avancé, non-résécable ou métastatique, avec une mutation KRAS G12C et ayant reçu une ligne de traitement antérieure à base de celles de platine et immunothérapie.

Le critère de jugement principal est sorti statistiquement significatif, c'était la survie sans progression avec un *hazard ratio* de 0,58. Quant au critère de jugement secondaire de gestion du risque alpha, seul le taux de réponse objectif est sorti statistiquement significatif, avec un *odd ratio* de 4,68. Le critère de jugement secondaire de la survie globale n'est pas sorti statistiquement significatif dans l'étude et les données n'ont pas été fournies par le laboratoire. Les données de qualité de vie étaient exploratoires.

Concernant la tolérance, la majorité des patients ont fait l'objet d'un effet indésirable. Le profil était principalement marqué par une toxicité digestive et hépatique. Les pourcentages d'effets indésirables graves étaient de 50 % versus 35,7 %, les pourcentages d'effets indésirables, 16,1 % versus 7,1 % et les effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose et une interruption du traitement, 79 % versus 47 %.

Pour cette spécialité, nous avons sollicité les expertises du Docteur Serge Kouzan et du Docteur Marina Nguenang qui sont présents aujourd'hui. Nous avons également reçu une contribution de l'association Patients en Réseau. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour l'association, Fatiha.

M^{me} BARKA.- C'est la contribution de l'association Patients en Réseau, une association qui soutient les patients atteints de cancer et leurs proches. L'association est non agréée. Concernant l'impact de la maladie, l'association rappelle que le cancer bronchique reste la première cause de mortalité par cancer en France, hommes et femmes confondus. Plus de 60 % des patients atteints de cancer du poumon sont diagnostiqués au stade métastatique. L'impact de la maladie sur ces patients est dramatique car l'offre de soins, particulièrement pour les patients porteurs de la mutation KRAS G12C, est insuffisante. Cette mutation est associée à un plus mauvais pronostic du cancer et à une réponse réduite aux chimiothérapies et aux immunothérapies.

Concernant les traitements actuels, l'association indique que les patients ne bénéficient d'aucune innovation et que les thérapies existantes en seconde ligne, comme la chimiothérapie à base de taxane, présentent d'importantes toxicités qui impactent la qualité de vie, donc la possibilité de conserver une vie professionnelle et une vie sociale convenable.

En ce qui concerne le médicament évalué, pour l'association, KRAZATI présente de meilleurs résultats que le Taxol en seconde ligne de traitement, mais présente surtout un taux de réponse de 24 % sur les métastases cérébrales versus 11 % sur le Taxol. L'association nous rapporte également le témoignage d'une patiente âgée de 42 ans atteinte d'un cancer du poumon non à petite cellule et mutée KRAS G12C. Après avoir pu bénéficier de quatre cycles de chimiothérapies néoadjuvantes, suivi d'une lobectomie, cette patiente a récidivé, ainsi

qu'au niveau cérébral. Elle a ensuite bénéficié de la combinaison de chimiothérapie à base de sel de platine et Pemetrexed associées à de l'immunothérapie. Ce traitement n'ayant pas été en mesure de contrôler la maladie et le sotorasib ayant été retiré du marché en France, cette patiente a bénéficié d'une chimiothérapie à base de Taxane en seconde ligne de traitement qui aurait été efficace sur une très courte durée, avant de bénéficier de la thérapie ciblée, KRAZATI dans le cadre de l'accès compassionnel dérogatoire.

La patiente interrogée met en avant la facilité de la prise du traitement par voie orale qui évite les nombreux allers-retours à l'hôpital, la toxicité qui semble convenable et peut donner de l'espoir de retrouver une accalmie dans le parcours de soins, de se projeter à nouveau et même de reprendre le travail. Parmi les inconvénients, elle liste les nausées, les vomissements notamment en début de traitement, ainsi que les diarrhées, la perte d'appétit, une fatigue qui reste présente et une hyperpigmentation de la peau évoquée par la patiente qui visiblement semble assez rare.

L'association craint, en cas de refus du remboursement de KRAZATI, que l'accès compassionnel dérogatoire depuis janvier 2024 soit remis en question et qu'aucun patient ne puisse y avoir accès. Les patients chercheraient à se rendre en Allemagne pour essayer de bénéficier, à leurs frais, de la thérapie ciblée autorisée sotorasib retirée en France. L'association attend un remboursement du médicament KRAZATI.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Marina.

M^{me} le D^r NGUENANG, membre de la CT.- Malgré les avancées thérapeutiques importantes de ces dernières années, le cancer du poumon reste la première cause de décès par cancer dans le monde. Tout stade confondu, il est important de préciser que la survie à cinq ans reste mauvaise avec une survie estimée à 18 %, et ce, en tenant compte de l'immunothérapie. Le diagnostic se fait dans les deux tiers des cas à un stade localement avancé ou métastatique, on est donc d'emblée dans une prise en charge palliative. En l'absence de possibilités de traitement ciblé envisageable, on est sur un traitement de première ligne avec une association de chimio-immunothérapie. Mais dès la deuxième ligne, on se retrouve face à des traitements qui proposent des efficacités assez réduites. Au-delà de cette deuxième ligne, les possibilités thérapeutiques nous nuisent beaucoup plus. On est face à un enjeu de santé publique majeur à l'échelle de la France et même mondiale.

Les mutations addictives, qui sont l'un des points de choix pour le développement des innovations thérapeutiques, permettent d'améliorer le pronostic. Mais à l'heure actuelle, la mutation KRAS est la plus fréquente, environ 30 % des adénocarcinomes. Elle représente le premier sous-type histologique des carcinomes bronchiques non à petites cellules. Seulement 15 % de ces mutations KRAS sont ciblables et représentent cette mutation G12C. C'est un réel espoir pour les patients porteurs de cette mutation spécifique.

Je ne reviendrai pas sur les différents résultats spécifiques de la présentation précédente, nous sommes face à un traitement qui nuit à son efficacité et un profil de tolérance qui peut porter à grande réflexion puisque la toxicité digestive est marquée, mais je tiens à préciser qu'on est sur des signes fonctionnels qu'on arrive aussi par ailleurs à contrôler. En premier plan, on a les nausées, vomissements et diarrhées pour lesquels on dispose des traitements

symptomatiques, les antiémétiques et les anti-diarrhéiques. La fatigue apparaissait aussi dans les effets secondaires fréquents. L'hépatotoxicité doit amener une surveillance rapprochée, mais elle ne doit pas remettre en question l'importance de l'effet de ce traitement. Les allongements de QT étaient beaucoup plus rares, mais ils doivent aussi être pris en compte.

On peut regretter l'absence de données, même de résultats intermédiaires sur la survie globale, mais j'ose espérer que l'analyse définitive pourra apporter plus d'éléments dans ce sens. Pour moi, est-ce qu'il y a une réponse favorable aux quatre conditions de l'accès précoce demandé, les quatre sont oui. Pour le droit commun, je suis plus mitigée, j'aurais plutôt tendance à attendre les résultats définitifs de l'étude en cours. Pour moi, c'est une réelle avancée. Pour avoir fait de l'oncologie thoracique pendant deux, trois ans à l'hôpital de Bichat, ça me parle encore plus. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Si je peux te poser une question à chaque fois, Marina, tu le positionnes comment par rapport à LUMYKRAS dans ce cas-là ?

M^{me} le D^r NGUENANG, membre de la CT.- C'est une très bonne question. Malheureusement, on n'a pas d'études comparatives des deux, mais du point de vue du profil de tolérance, j'aurais tendance à dire que je prioriserai le KRAZATI en comparaison au LUMYKRAS, tout en sachant que j'ai bon espoir qu'on ait d'autres anti-KRAS qui permettraient de se positionner encore mieux, si je peux le dire comme ça.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Serge.

M. le D^r KOUZAN.- On parle de cancers qui ont un sous-groupe de la mutation KRAS. Dans le panel des variations de mutations, tout dépend du fait si les gens sont fumeurs ou pas. Si les gens ne sont pas fumeurs, la mutation prédominante est la mutation EGFR. Après, il y a un tas de mutations (ALK, etc.) pour lesquelles on a des médicaments spécifiques qui auront une certaine activité. Le KRAS est assez minoritaire. Par contre, quand on est chez des fumeurs, la mutation KRAS est la plus fréquente. Le sous-groupe G12C, c'est grosso modo 40 % des cas. Les autres mutations sont beaucoup moins fréquentes. L'EGFR par exemple, 12 % des cas versus 44 % quand on est non-fumeur.

Cette mutation KRAS, dont le sous-groupe G12C est celui qui nous intéresse aujourd'hui, est la plus fréquente parmi les KRAS. On dit qu'ils sont un peu plus agressifs et peut-être de plus mauvais pronostics. Je vis avec ça depuis 20, 30 ans. Est-ce que cela est substantiel par les données ? Je ne sais pas bien. À chaque fois que le SEM me pose la question, je n'ai pas de réponse robuste. On est ici en deuxième ligne après échec des traitements de première ligne, de toute façon, les cancers sont très agressifs, de très mauvais pronostics et la survie à un an est très faible.

Il faut mentionner, par opposition aux autres mutations addictives (EGFR, etc.), le KRAS est fréquent avec le tabac, alors que c'est l'inverse pour les autres mutations. Une autre particularité, c'est que cette mutation garde la sensibilité à l'immunothérapie, alors que les autres se traduisent par un genre de pauvreté d'expression antigénique à la surface de la cellule qui ne favorise pas la montée d'une réponse immune. Ici, comme on est chez des fumeurs, il y a une richesse antigénique à côté du KRAS qui fait que les gens sont sensibles à

l'immunothérapie. C'est une très grosse différence, ce qui fait que la première ligne, c'est le traitement standard chimio-immunothérapie.

Il y a des commutations fréquentes pour lesquelles la biologie n'est pas encore bien établie. Je pense que dans les années qui viennent, les commutations vont jouer un rôle dans la sensibilité différentielle au traitement ciblé. C'est un besoin majeur en cancérologie parce que pendant très longtemps, le KRAS a été considéré comme non accessible à une inhibition médicamenteuse. C'est pour cela que quand les deux médicaments sotorasib et adagrasib sont arrivés, on a tous dit alléluia et on a tous eu un *a priori* favorable. Les deux molécules ont été développées plus ou moins en même temps, le sotorasib et l'adagrasib dont on va parler aujourd'hui.

Un mot sur le sotorasib, le médicament qu'on avait vu précédemment. Quand les premières données sont sorties, on a accordé l'accès précoce en 2022 et en 2023, quand les données de l'essai comparatif sont sorties, on s'est rendu compte que le taux de réponse était faible, qu'il n'y avait pas de différentiel de survie globale. On n'a pas renouvelé l'accès précoce, je vais y revenir parce que c'est la même problématique iatrogène, et la valorisation était un SMR faible et une ASMR V.

L'adagrasib, c'est la même famille thérapeutique, développée six mois ou un an plus tard. Il a eu une AMM conditionnelle en Europe en deuxième ligne, pas sur les données qu'on va regarder aujourd'hui, mais sur les données d'un essai phase I-II qui s'appelait KRYSTAL-1 pour lequel le taux de réponse était de 43 %. L'EMA a beaucoup hésité. Initialement, c'était négatif. Finalement, ils se sont laissés convaincre sachant qu'il y a actuellement un accès compassionnel octroyé par l'ANSM depuis 2023, avec un certain nombre de patients. Le fait qu'il y ait beaucoup de patients sous compassionnel est surtout la traduction du besoin thérapeutique non compensé.

L'essai dont on va parler, ce n'est pas l'essai pour lequel il y a eu l'AMM conditionnelle, c'est l'essai comparatif versus le docétaxel. Il s'agit d'un essai ouvert, randomisé. Ce sont des gens qui avaient progressé après l'immunothérapie. Il y a eu une comparaison 2:1 versus le TAXOTERE quatre cures, qui est le traitement de référence en deuxième ligne. Il y a eu une grosse fluctuation sur les critères de jugement. Finalement, c'est la survie en progression évaluée par un comité en aveugle, correctement évaluée, sachant que la survie globale est un critère secondaire. Il y a eu beaucoup de modifications du protocole, des allers-retours sur le critère principal et une autorisation du crossover quand le concurrent, le sotorasib, a été autorisé aux USA. Il y a eu également une baisse du nombre de patients recrutés. C'est un recrutement parallèle à celui de leur concurrent.

450 patients ont été randomisés, les non-fumeurs sont très minoritaires. Les gens ont eu un traitement préalable. Les résultats présentés, c'est une analyse qui date du 31 décembre 2023. J'insiste beaucoup sur le fait que la durée de traitement est extrêmement courte, moins de quatre mois pour les traitements ciblés, sachant que pour la chimiothérapie, comme c'est quatre cures toutes les trois semaines, c'est un traitement de durée standard. Il y a eu un cross-over ou un switch, 29 % dans le bras docétaxel puisque de toute façon, c'était en ouvert. Les gens ont voulu rapidement passer à un traitement perçu comme plus actif.

Pour la survie sans progression, on voit un petit différentiel avec une médiane rallongée de 1,6 mois. Ce n'est pas une survie globale, c'est une survie sans progression de 22,7 % versus 7,8 % à un an. La survie globale, on n'a pas de données, on n'a pas de courbe, on dit simplement qu'il n'y a pas de différence significative. En fouillant dans le dossier, on a une courbe de PFS2 qui est un très médiocre substitut à la survie globale. Les courbes sont strictement superposées et un taux de réponse de 32 %, sachant que le taux de réponse dans la phase 1 était de 41 %. C'est la constatation classique, entre une phase I et une phase II, les taux de réponse diminuent drastiquement et ils se rapprochent du taux de futilité qui était de 27 %.

En termes de qualité de vie, la courbe qui montre une petite atténuation de la détérioration. Quelle est sa pertinence ? Je ne sais pas. En ce qui concerne la réponse intracrânienne, certes, elle est un petit peu meilleure que la chimiothérapie, 24 % versus 11 %. Par contre, la durée de la réponse intracrânienne est plus courte, cinq mois versus huit mois.

Concernant la tolérance, ce sont des chiffres sur une durée médiane de traitement très court, encore une fois, quatre mois de médiane. Malheureusement, un peu comme le sotorasib, la fréquence et la gravité des événements indésirables ne sont pas meilleures, voire elles peuvent être considérées comme pire puisqu'il y a un déséquilibre en ce qui concerne des événements indésirables induisant une issue létale, 1 % d'un côté, 16 % de l'autre. La typologie de l'iatrogénie est différente des taxanes. On a le cœur, l'axe digestif et le foie, sachant qu'il est possible que la fréquence des événements graves hépatiques soit un peu moindre que pour le sotorasib.

Quand on regarde la liste des causes de décès dans ces 16 %, il y a un certain nombre de décès de causes inconnues ou d'arrêts cardiaques. Le QT n'est pas qu'un intervalle à considérer de manière non sérieuse. Il y a une fragilisation du patient avec l'adagrasib.

On ne peut pas comparer, mais on peut juxtaposer les données de l'adagrasib au sotorasib qu'on a vu il y a un an ou deux. Les deux docétaxel sont en vert. On voit quelques fluctuations dans certains index, comme la PFS et autres. En gros, ce que l'on peut voir, c'est que les médianes de PFS, les médianes de PFS à un an sont comparables. Le taux de réponse, d'un côté, on a 28 % de sotorasib, 32 % pour l'autre. Le différentiel est peut-être un petit peu meilleur. La durée de la réponse est un peu plus courte pour l'adagrasib. La durée de la réponse intracrânienne est plus courte que le docétaxel pour l'adagrasib. Le taux d'événements indésirables à conséquences létales, le différentiel entre les deux molécules et le docétaxel est du même ordre de grandeur, 10 %. Est-ce que ça a un effet sur la survie ? Non dans les deux cas. On avait les courbes pour le sotorasib. On n'a rien là. Je suppose qu'il n'y a pas d'effet, sinon ils le diraient.

Au total, c'est la deuxième molécule active. Le besoin est non satisfait. C'est un essai exactement du même genre que celui du sotorasib, ouvert, etc. Une analyse très précoce. Par exemple, ils ont fait l'analyse un mois après l'inclusion du dernier patient. Je ne vois pas ce qu'on peut attendre d'un suivi d'un mois, même en deuxième ligne de cancer du poumon. Le taux de réponse initial qui était prometteur et qui a probablement poussé l'EMA à donner l'approbation a baissé. La PFS est un peu augmentée. C'est cliniquement marginal. Il n'y a pas d'effet sur la survie globale. La qualité de vie ne montre pas de différence cliniquement

pertinente et l'iatrogénie est un peu du même type que celle du sotorasib. Les deux molécules sont globalement comparables. S'il y a une amélioration pour l'adagrasib, c'est marginal, il faut prendre une loupe.

En ce qui me concerne, pour la valorisation, je ne vois pas de raison que la valorisation soit différente de celle du sotorasib. Pour l'adagrasib, pour l'accès précoce, j'ai hésité un certain temps. Mon hésitation a été aidée par une question d'un chef de projet. Est-ce qu'il y a une perte de chance ? Est-ce qu'il y a une perte de chance en l'absence de l'AP d'adagrasib ? En ce qui concerne la survie globale, la réponse est non. En ce qui concerne l'iatrogénie, même si l'iatrogénie est différente, le fardeau iatrogène ne me semble pas atténué. Il a des conséquences de létalité non négligeables. Personnellement, l'accès précoce a une tendance à l'aligner sur ce qu'on avait dit pour le sotorasib.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci Serge. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais revenir sur deux points. Le premier qui m'a gênée, Serge l'a dit, mais il a oublié de préciser que le changement de critère de jugement est intervenu au bout de deux ans d'inclusion, six mois avant l'analyse intermédiaire, puisqu'il a eu lieu en mars 2023, alors que les inclusions ont commencé en février 2021 et que l'analyse a été faite en 2023. La deuxième chose, je suis d'accord avec Serge sur le fait qu'il dise qu'elle soit intervenue alors que les inclusions n'étaient pas terminées. C'est parce qu'ils avaient calculé le nombre d'événements attendus, 246, et il y en avait 257. C'est pour cela, je pense, qu'ils ont fait l'analyse à la date qu'ils nous ont donnée.

Ce qui m'interpelle, c'est la taille de l'effet en PFS, indépendamment du fait que le fait d'avoir aucune donnée en survie est plutôt suspect d'une absence assez élevée de bénéfices puisqu'une analyse intermédiaire était prévue et la survie globale dont on a juste la conclusion. La taille de l'effet, je voulais revenir sur l'ASCO qui a donné des quantités d'effets sur le cancer du poumon d'amélioration de 3,25 à 4 mois, je l'ai vu sur quelque chose d'assez ancien, je crois en 2018. Je voulais savoir ce qu'en pensaient nos experts cliniciens. Alors que là, le bénéfice qu'on voit en médiane, je ne parle pas trop, mais en moyenne, je dois féliciter le laboratoire qui nous a donné des gains en survie à 9 mois et à 12 mois. Je ne sais pas si vous l'avez lu, mais il y a un gain de 1,3 mois en moyenne de survie sans progression à 9 mois et à un an, on a un gain en survie en intervalle libre sans décès, ni progression, de 1,8 mois. Cela me semble assez faible, notamment relativement aux informations données sur les différences minimales attendues dans le cancer du poumon d'amélioration plutôt de 3 à 4 mois. En survie sans progression, j'imagine que ça doit être encore plus élevé.

M. le Pr COCHAT, Président. - Vous avez une réponse, Serge et Marina ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - L'essai sur le sotorasib, c'était la PFS, mais ils n'avaient pas changé de critère. J'ai trouvé que la justification du changement de critère, ils disent que ce sont des *feasibility issues*. Ils parlent de la disponibilité des autres inhibiteurs, mais c'est un peu étonnant, d'autant que leur critère principal était la survie globale. Je trouvais que c'était suffisamment tardif dans la conduite de l'essai pour un essai en ouvert pour ne pas être mentionné de façon importante comme une source de biais sur les données qui nous sont présentées.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Avant que les experts répondent, je fais quand même un commentaire qui m'interroge un peu. OK, on a une différence de survie qui paraît peu importante, mais sur un pronostic qui se compte en mois et pour lequel on a aussi des données de qualité de vie qui sont peut-être discutables, mais plutôt favorables. On a l'impression que cette prolongation de la survie, sans progression certes, ne se fait pas au détriment de la qualité de vie. C'est un point que je trouve assez important.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Il y a beaucoup plus d'effets indésirables, notamment digestifs, voire de décès liés au traitement dans le groupe adagrasib.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Serge et Marina.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais rebondir sur ce que tu viens de dire sur la qualité de vie. Effectivement, comme Étienne, il y en a qui meurent plus d'effets indésirables. C'est sûr qu'à ce moment-là, ils seront censurés en ce qui concerne la qualité de vie. Sinon, en ce qui concerne la pertinence de la taille de l'effet, je suis d'accord avec Serge qui mentionne les index de l'ESMO, qui sont une des rares tentatives d'essayer de donner les tailles d'effets. Personnellement, j'étais partisan qu'on les demande systématiquement dans les dossiers de commission. Sinon, on peut se dire que l'adagrasib est un peu moins mal toléré que le sotorasib. Est-ce que le différentiel fait qu'on passe une classe en ce qui concerne le rapport efficacité-tolérance ? Je ne pense pas que ce soit suffisant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour le coup, je pense qu'on est vraiment dans des différences qui sont minimales et sans comparaison directe. Je ne me prononcerai pas là-dessus.

Marina, tu voulais rebondir aussi ?

M^{me} le D^r NGUENANG, membre de la CT.- Oui. Même si en termes de toxicité, on est sur un profil qui semble semblable, on est aussi dans un contexte où on a beaucoup de possibilités thérapeutiques pour contrebalancer la plupart des toxicités, des toxicités digestives qui sont « gérables » dans la vie de tous les jours. Après, on ne sait pas quelle est la proportion de patients qui étaient déjà en crossover. On est peut-être déjà sur des patients qui ont eu je ne sais combien de cures de docétaxel, avec des PS déjà très altérés, qui, avec un corps plus fragile, vont réagir différemment. Dans la mesure où on est avec un ajout d'une ligne supplémentaire de traitement envisageable pour une pathologie aussi sévère, je ne fermerai pas toutes les portes, en tout cas, pour ce qui est de l'accès précoce. Pour le droit commun, c'est une autre question.

On l'a tous précisé, la mutation KRAS est la mutation qui reste la plus fréquente, la mutation que l'on va retrouver chez les patients fumeurs. Le tabac reste, encore à l'heure actuelle, le facteur de risque principal de cancer du poumon, plus de 90 %, même s'il y a d'autres facteurs de risque qui émergent. On sait que cette proportion de patients mutés KRAS ne va pas aller en diminution. Si on a des premiers signaux en termes de cibles thérapeutiques auxquelles on ne donne pas la possibilité, je suis d'accord, il faudra une grande prudence, il faudra peut-être que ça soit bien précisé, prudence, warning pour tout ce qui est toxicité, mais fermer complètement la porte, ça me pose problème.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Clara.

M^{me} le D^r LOCHER, membre de la CT.- C'est une remarque. Je voulais revenir sur le nombre de patients qui ont été randomisés et non traités, pour lesquels il y a une forte disproportion entre les deux groupes, puisqu'on a moins de 1 % dans le groupe adagrasib et 8 % dans le groupe docétaxel, donc ça ajoute un biais important sur l'estimation de l'effet du traitement pour la survie sans progression.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je rebondis sur la fin de ton commentaire, Marina. On ne fermerait pas la porte si on s'aligne, c'est ce que va proposer le bureau, sur LUMYKRAS ça paraît logique sur une bonne partie de la discussion. On ne ferme pas complètement la porte au droit commun. Certes, le droit commun n'est ni extrêmement bien évalué, ni valorisé, mais la porte n'est pas fermée. On fermait la porte à la notion d'accès précoce. J'entends bien tes nuances.

Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je voulais répondre à la remarque de Docteur Locher sur l'analyse du laboratoire qui a été fournie sur les patients qui ont été exposés au traitement, une analyse de sensibilité. Les résultats étaient concordants avec ceux qui ont été observés dans l'étude.

M^{me} le D^r LOCHER, membre de la CT.- 8 % des patients du groupe placebo ont été exclus et qui n'ont pas reçu le traitement pour lequel ils avaient été randomisés, donc ils n'ont pas reçu le docétaxel.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je veux dire, il y avait une analyse de sensibilité seulement sur les patients exposés au traitement, dans les deux bras.

M^{me} le D^r LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais ça casse quand même le bénéfice de la randomisation dans la mesure où on ne sait pas si les patients exclus étaient plus graves, moins graves, aussi graves, étaient identiques à ceux qui ont reçu le docétaxel.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge, merci beaucoup pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Désolée, on garde des questions, mais Serge n'est plus là.

M^{me} le D^r BELLESCEUR, pour la HAS.- Pour Marina, dans les critères d'efficacité, ce qui me marque le plus, c'est le taux de PFS à un an. C'est là qu'il y a la différence la plus importante, alors qu'avec une PFS de cinq mois, je ne m'attends pas spécialement à voir une différence. Vous avez l'impression que c'est parce qu'il y a des patients qui sont non-répondeurs et qu'il y a peut-être un sous-groupe qui bénéficie plus du traitement qui n'est pas clairement identifié ? J'ai entendu les commutations, etc. Il y a des gens qui restent sous inhibiteurs, sous adagrasib ou sotorasib, longtemps, ou il n'y a pas de long répondeur ?

M^{me} le D^r NGUENANG, membre de la CT.- Sous sotorasib ou adagrasib, à ma connaissance, il n'y a pas de long répondeur. Je n'ai pas très bien compris le début de la question.

M^{me} le D^r BELLESCEUR, pour la HAS.- C'est le fait qu'il y a plus de 15 % de gens, si je comprends

bien, dans la différence sur la survie sans progression à un an, comme s'il y avait un petit groupe.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Attention, à un an, il n'y a plus que deux patients qui sont suivis, donc c'est plus difficile d'interpréter la fin des courbes de Kaplan-Meier parce que la plupart des gens ont eu soit un événement, soit ils se sont censurés. On peut montrer la courbe, mais il n'y a plus de suivi à risque. À un an, dans le groupe docétaxel, il n'y a plus que deux patients.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a oublié d'insister, mais le suivi médian dans ces résultats, c'est ce qu'a dit Serge en disant qu'il l'avait fait le lendemain de la fin des inclusions. C'est 9,4 mois. C'est vraiment très faible.

M^{me} le Dr BELLESŒUR, pour la HAS.- J'ai une deuxième question. Il mentionne quelque part que le contrôle cérébral a l'air moins bon, ce qui me semble assez fréquent chez ce type de patients. Est-ce que c'est quelque chose que vous prendriez en compte pour ne pas choisir ce traitement, ou peu importe, vous allez faire un traitement parallèle type radiothérapie ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Si je peux me permettre, c'est la question que j'avais posée, j'ai baissé la main parce qu'on avait la réponse dans le tableau de Serge qui montrait que même en termes d'atteinte cérébrale, l'efficacité du docétaxel était très inégale entre les deux études. Cela donnait beaucoup moins de valeur aux comparaisons qui sont déjà très indirectes qu'on pouvait faire. Je pense qu'on ne peut pas se prononcer du tout sur cet aspect-là. Je ne sais pas si la chef de projet peut nous remonter le tableau de Serge où il prenait toutes les atteintes.

M^{me} le Dr NGUENANG, membre de la CT.- Ce qui est aussi important, si je peux compléter, quand on est avec des critères secondaires, il est toujours difficile de tirer des conclusions. Effectivement, on voit une tendance, mais je pense qu'il faut rester prudent sur le message qu'on veut en tirer.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, Marina. La réponse intracrânienne docétaxel, il y a une variation du simple au double, tout comme sous traitement. Je ne sais pas ce qu'on peut en tirer. À mon avis, rien. Je ne sais pas ce que pensent les méthodologistes, mais je pense qu'on ne peut rien en tirer.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La même chose.

M^{me} le Dr NGUENANG, membre de la CT.- Sauf erreur de ma part, on n'a pas non plus la proportion de patients dans ces différents sous-groupes qui étaient prétraités par radiothérapie ou pas aussi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai. Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Pour bien comprendre et pour revenir sur le commentaire sur les critères secondaires, initialement, la survie globale était un critère principal. C'est ça ? Ca a été rétrogradé en critère secondaire ou est-ce que j'ai mal suivi ?

M^{me} le D^r NGUENANG, membre de la CT.- Si, c'est ça.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. On va voter le droit commun et l'accès précoce pour proposer un alignement sur LUMYCRAS. LUMYCRAS. Je ne sais pas si on peut le voter sous forme d'alignement parce que vous aurez peut-être des avis différents sur l'AP et le droit commun. En plus, beaucoup de membres n'avaient pas voté LUMYCRAS, donc on ne va pas faire un alignement. Je vous rappelle que pour LUMYCRAS, ça avait été un refus d'AP et pour le droit commun, c'était un SMR faible et une ASMR V. Je ne vois pas de mention de l'ISP, mais il faudra le voter. Je pense qu'il n'y avait pas d'ISP. Il n'y avait pas d'ISP sur LUMYCRAS ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Non.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous propose de revoter, mais que l'on revote séparément l'accès précoce et le droit commun. Droit commun d'abord, AP ensuite. SMR, ASMR, ISP, puis AP. On reviendra sur les quatre critères de l'AP si la réponse était négative.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour l'AP : 22 voix contre l'ISP. Concernant le SMR : 20 voix pour faible, 2 voix pour insuffisant. Le niveau d'ASMR : 22 voix pour le niveau V. Concernant l'accès précoce : 22 voix défavorables à l'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Il faut revoter l'AP et revenir sur les quatre questions. Elles sont affichées. On repart sur le vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour le premier critère, 22 voix pour. Deuxième critère, 22 voix contre. Troisième critère, 22 voix contre. Quatrième critère, 22 voix contre. C'est un refus de l'accès précoce.