



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 mars 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. KRAZATI - Audition – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons maintenant une audition. Je ne sais pas si leur expert est là. Nous allons les faire entrer, et puis nous verrons.

(Mme Agathe Lepage et Mme Angélique Ruzé rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs-dames de BMS. Est-ce que vous êtes toujours là ou est-ce que l'expert que vous aviez sollicité n'est pas encore connecté parce qu'on est un peu en avance ? Il vient de se connecter. Nous allons le faire entrer.

(M. le Pr Fabrice Barlesi rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Barlesi. Merci de vous joindre à nous pour la réévaluation de KRAZATI. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises de présentation, puis nous aurons dix minutes précises de discussion. Je donne la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. Cette audition concerne la spécialité KRAZATI, qui a été évaluée en CT le 15 janvier 2025. Il s'agit de l'adagrasib en comprimés pelliculés, un inhibiteur sélectif irréversible de la mutation KRAS G12C. Cette spécialité est utilisée à la posologie de trois comprimés de 200 milligrammes deux fois par jour. L'inscription concerne les listes ville et hôpital.

Il faut savoir que cette spécialité a fait l'objet d'un avis négatif du CHMP le 20 juillet 2023 et ensuite a eu son AMM conditionnelle par la procédure centralisée le 5 janvier 2024, donc conditionnée au résultat de l'étude KRYSTAL-12. L'indication de l'AMM était la suivante. KRAZATI est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé (CBNPC) avec mutation KRAS G12C dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur.

Cette spécialité fait l'objet d'un accès compassionnel depuis 2023 dans l'indication du cancer bronchique non à petites cellules avancé ou métastatique en présence d'une mutation KRAS G12C chez les patients ayant échappé à une seconde ligne de traitement par docétaxel, ou les patients qui ne sont pas éligibles à un traitement par docétaxel. Le rapport de cet accès compassionnel a été brièvement présenté dans le dossier. Pour le moment, aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie dans le cadre du programme d'accès compassionnel.

La demande était basée notamment sur les résultats de l'étude KRYSTAL-12. C'est une étude de phase 3 de supériorité, randomisée 2:1 en ouvert, comparative versus le docétaxel, chez les patients adultes atteints de CBNPC de stade localement avancé, non résécable ou métastatique, avec une mutation KRAS G12C et ayant reçu une ligne de traitement antérieure à base de sels de platine et immunothérapie.

En ce qui concerne les critères d'inclusion, les patients devaient avoir progressé après une thérapie à base de sels de platine et une immunothérapie pour une maladie avancée ou métastatique, et les patients devaient tous être éligibles à une chimiothérapie à base de

docétaxel. Les résultats sur le critère de jugement principal sont sortis statistiquement significatifs. C'était sur la survie sans progression, avec un hazard ratio de 0,58. En ce qui concerne les critères de jugement secondaires, les résultats sont sortis statistiquement significatifs sur le taux de réponse objective, et les résultats sur la survie globale n'étaient pas statistiquement significatifs. Les données de qualité de vie étaient exploratoires.

En ce qui concerne la tolérance, s'agissant des effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3, les taux étaient de 71,5 % versus 66,4 %. Pour les effets indésirables graves, les taux étaient de 50 % versus 35,7 %. Enfin, pour les effets indésirables fatals, les taux étaient de 16,1 % versus 7,1 %.

Cette spécialité s'est fait refuser sa demande d'accès précoce sur les critères du traitement approprié et du caractère innovant. La CT a voté pour un SMR faible dans le pourcentage de l'AMM et une ASMR de niveau V par rapport au docétaxel sur l'argument de supériorité démontrée sur la survie sans progression et le taux de réponse objective dans une étude de phase 3 randomisée en ouvert par rapport au docétaxel. Le résultat a été notamment limité par l'absence de pertinence clinique de la différence absolue de médiane de survie sans progression, avec une différence notamment de 1,65 mois. La réalisation en ouvert de l'étude a entraîné des biais d'évaluation possibles, notamment en termes de décision de traitement. Nous notons également l'absence de démonstration d'un effet sur la survie globale lors de l'analyse intermédiaire dans un contexte de maladie au stade avancé, avec un pronostic défavorable, et l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, et le profil de tolérance de l'adagrasib n'apparaissant pas comme plus favorable que celui du docétaxel.

La CT n'avait pas voté pour un ISP pour cette spécialité. Pour la place dans la stratégie thérapeutique, KRAZATI est une option de traitement dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé présentant la mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins une ligne de traitement systémique antérieure.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Marina Nguenang qui est présente aujourd'hui.

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

Mme RUZÉ. - Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, bonjour. Je suis Angélique Ruzé, directeur accès au marché pour BRISTOL MYERS SQUIBB. Je suis accompagnée d'Agathe Lepage, ma collègue, directeur médical oncologie et hématologie, et du Professeur Fabrice Carlesi, oncologue thoracique à Gustave Roussy.

Je vais commencer par vous rappeler ce qui vient d'être déjà énoncé, mais avec ces courbes. Il s'agit de l'étude de phase 3 concerne KRAZATI, l'étude KRYSTAL-12. Vous voyez sur la slide les courbes de Kaplan-Meier sur le critère principal de survie sans progression, avec un hazard ratio significatif à 0,58 sur la survie sans progression et des courbes qui se séparent nettement et de façon continue, avec 45 % de patients en vie sans progression à 6 mois pour le bras KRAZATI, versus 30 % pour le bras docétaxel, 23 % de patients en vie sans progression à 12 mois pour le bras KRAZATI, versus 8 % pour le bras docétaxel.

Il est à noter que le bras docétaxel, du coup, dans cette étude, a des résultats qui sont identiques à ceux qui sont observés dans la pratique pour ce type de population. Je tiens à vous rappeler que la survie globale est non mature à la date d'extraction de ces résultats et donc au moment de l'évaluation.

Concernant le profil de tolérance, il est gérable en pratique courante, notamment grâce aux réductions de doses qui étaient possibles dans cette étude et du fait également, vous l'avez mentionné, d'une expérience acquise au travers de l'accès compassionnel qui est octroyé par l'ANSM depuis avril 2024 et qui nous a permis de traiter près de 1 000 patients sur le territoire français. C'est ce qui nous a conduits à solliciter auprès de la commission une demande de SMR important et d'ASMR IV dans l'indication mentionnée, donc le cancer du poumon non à petites cellules, les patients KRAS G12C muté, après au moins un traitement antérieur, donc en deuxième ligne de traitement du cancer du poumon métastatique.

Concernant votre évaluation et le rappel du projet d'avis, la commission en première instance a souhaité octroyer à KRAZATI un SMR faible et une ASMR de niveau V par rapport au docétaxel. C'est donc une évaluation qui a été alignée sur une précédente évaluation d'un inhibiteur de KRAS au même niveau de stratégie thérapeutique et pour le même type d'indication, qui est le sotorasib.

Nous avons donc aujourd'hui fait le choix, avec le Professeur Barlesi, au vu de cette évaluation, de ne pas revenir sur les différences que vous avez déjà pu prendre en compte dans cette première évaluation, et qui n'a pas donné lieu à un octroi d'ASMR IV, mais bien de nous focaliser sur une demande qui va être spécifique et différente.

Notre demande aujourd'hui est de nous focaliser sur une population plus restreinte, la population notamment des patients pour lesquels le docétaxel est inapproprié. BMS sollicite une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique pour les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, mutation KRAS G12C, dont la maladie a progressé après au moins un traitement systémique antérieur. Nous avons aussi souhaité nous appuyer sur cette démarche, forts d'une évaluation que vous aviez déjà pu faire pour un produit en cancérologie avec ce type de démarches, notamment dans le cancer des voies biliaires.

Le Professeur Barlesi reviendra sur trois piliers fondamentaux dans le cadre de cette demande :

- l'évaluation des conditions dans lesquelles le produit a été évalué, notamment l'existence d'une population pour laquelle le docétaxel est inapproprié, qui était qualifiée dans le cadre de l'octroi de l'accès compassionnel sur le territoire français depuis deux ans ;
- le besoin médical non couvert dans cette population qui demeure sans alternative thérapeutique ;
- la réponse qui a pu être apportée à ces patients, puisque ces patients, depuis deux ans, sont traités dans le cadre de cet accès compassionnel par KRAZATI.

Je passe tout de suite la parole au Professeur Barlesi.

M. le Pr BARLESI.- Merci. Concernant le résumé de mes fonctions, j'exerce comme oncologue thoracique à Gustave Roussy et Professeur de médecine à l'Université Paris-Saclay. Vous avez ici mes liens d'intérêt. Je n'ai aucun lien d'intérêt personnel depuis août 2021, où j'ai pris la tête de Gustave Roussy. Mes liens d'intérêts sont uniquement liés aux essais cliniques auxquels je participe.

La population de patients dont on est en train de parler, ces patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique, dont la tumeur présente une mutation de KRAS G12C, représente environ 13 % des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, ce qui fait à peu près 1 700 patients pour lesquels une deuxième ligne peut être décidée. Pour mémoire, à peu près 60 % des patients reçoivent une deuxième ligne, et environ 30 % à 40 % peuvent recevoir une troisième ligne thérapeutique.

Ce sont des patients qui sont confrontés à un mauvais pronostic. Le risque de décès, lorsqu'il existe une mutation de KRAS, a été rapporté comme 32 % plus élevé par rapport aux malades qui présente une maladie one type.

Par ailleurs, la recherche de cette mutation tumorale est recommandée systématiquement en pratique courante au moment du diagnostic de la maladie métastatique dans le cadre des référentiels nationaux, dans le cadre de la recommandation de la HAS en août 2024, mais également dans l'ensemble des guidelines européens et internationaux.

L'adagrasib, vous le savez, est un inhibiteur sélectif et irréversible de la protéine mutée KRAS G12C. C'est un médicament qui a par ailleurs une bonne pénétration intracérébrale. Comme vous l'avez vu dans les données de l'essai KRYSTAL-12 et dans les autres données, ce sont environ 25 % à 30 % des patients qui présentent des lésions intracérébrales lorsque cette mutation est présente.

L'adagrasib bloque spécifiquement la protéine mutante KRAS dans un état inactif, ce qui empêche la signalisation sous-jacente qui est la signalisation passant par la voie des map-kinases, qui conduit donc à une multiplication cellulaire et une invasivité cellulaire.

L'objectif du traitement de deuxième ligne chez ces malades avec une maladie métastatique, c'est bien sûr, à chaque fois que possible, d'obtenir une réponse objective qui est évidemment mesurée sur le plan radiologique, mais dont on sait qu'elle est étroitement corrélée à un impact sur les symptômes avec, pour ces patients, des symptômes qui peuvent être représentés notamment par des douleurs. C'est également allonger le temps pendant lequel la maladie ne progresse pas. C'est aussi améliorer globalement la qualité de vie dans toutes ses composantes, qu'elles soient physiques, psychologiques, mais également sociales, une partie de ces malades étant diagnostiqués alors qu'ils ont encore une activité parfois professionnelle et évidemment, le plus souvent, sociale.

La prise en charge thérapeutique, à ce jour, est représentée, chez ces malades qui présentent un cancer bronchique non à petites cellules métastatique avec une tumeur présentant une mutation de KRAS G12C, par une chimioimmunothérapie, l'immunothérapie pouvant être parfois administrée seule lorsque l'expression du PD-L1 est supérieure à 50 %, mais c'est assez rare dans cette population de patients qui présentent souvent une maladie relativement agressive et fait préférer une combinaison de chimioimmunothérapie dans la majorité des cas.

Les patients qui présentent cette mutation, aujourd'hui, sont éligibles à l'accès compassionnel avec adagrasib qui malheureusement sera arrêté en date du 15 mars, si je ne me trompe pas. Ces malades bénéficieraient donc d'une stratégie par docétaxel en deuxième ligne thérapeutique, sans autre option une fois que cette ligne aura été épuisée puisque les soins de support représentent la troisième ligne thérapeutique standard. On enlève donc une ligne thérapeutique potentielle dans la prise en charge globale de ces patients.

Ceci serait donc la norme s'il n'y a pas de modification de l'avis de la commission, en tout cas d'accès pour les patients à cette molécule en attendant les résultats des études qui sont en cours, qui ont pour objectif d'explorer la combinaison de chimiothérapie anti-KRAS ou chimioimmunothérapie + anti-KRAS en première ligne thérapeutique, ou la nouvelle génération d'inhibiteurs incluant notamment le divarasib, qui est comparé actuellement au sotorasib ou à l'adagrasib.

Chez ces patients métastatiques dont la tumeur présente une mutation de KRAS, il existe un besoin médical qui est non couvert chez des patients pour lesquels le docétaxel pourrait être inapproprié, ce qui représente une population de patients non négligeable. En effet, si on regarde les données de l'autorisation d'accès compassionnel délivrée en avril 2023 dans cette même indication, on voit qu'une partie de ces patients avaient reçus du docétaxel, mais qu'une partie incluse pouvait être des patients non éligibles à un traitement par docétaxel. Cette condition avait donc été envisagée au moment de l'autorisation d'accès compassionnel.

Si l'on regarde sur les 250 premiers patients de l'accès compassionnel, 42,5 % ont été traités en deuxième ligne thérapeutique directement par adagrasib, incluant donc probablement une partie de patients non éligibles au docétaxel.

Quelles sont les caractéristiques du docétaxel ? Pour mémoire, elles ont été rappelées tout à l'heure. Les principaux effets indésirables de grade supérieur à 3 sont :

- les alopecies dans 25 % des cas, et c'est un effet indésirable particulièrement redouté notamment par la population féminine présentant un cancer bronchique non à petites cellules, avec une augmentation de ces cancers chez les femmes actuellement ;
- les neuropathies périphériques dans à peu près 8 % des cas ;
- les neutropénies dans 12 % des cas.

Les contre-indications formelles au titre de la RCP sont l'hypersensibilité au docétaxel ou un taux de neutrophiles inférieur à 1 500 par millimètre cube, ce qui peut être un effet secondaire persistant après chimioimmunothérapie puisqu'on a vu que c'était la chimiothérapie qui constituait la première ligne thérapeutique, et donc la ligne qui précède immédiatement le docétaxel.

On peut considérer qu'on a à peu près 5 % à 13 % des patients qui ont été inclus dans le bras docétaxel dans des études où le docétaxel était un comparateur, qui retirent leur consentement, illustrant ainsi la préférence des patients pour le comparateur, notamment par voie orale, dans le cadre de ces études. La préférence des patients, vous le savez, est un

des éléments que nous devons prendre en compte de manière importante dans le choix thérapeutique qui leur est proposé.

Au total, la réponse qui pourrait être apportée par l'adagrasib dans cette population reposerait sur environ 1 000 patients traités en France dans le cadre de l'accès compassionnel et nous permet d'évaluer que le profil de tolérance est gérable en pratique courante, et si l'on regarde au-delà du taux d'effet secondaire qui a été rappelé par votre chef de projet au départ, on voit que le nombre de patients pour lesquels le traitement a été arrêté est identique entre le bras adagrasib et le bras de docétaxel dans le cadre de l'étude KRYSTAL-12, que l'adagrasib présente l'avantage d'être le seul inhibiteur de KRAS qui ne nécessite pas de période de wash-out après une immunothérapie, et donc le traitement peut être initié directement après une première ligne d'immunothérapie seule ou de chimioimmunothérapie.

Enfin, bien sûr, l'administration par voie orale est quand même liée — même si j'entends que cela peut être difficile à mesurer de manière factuelle — à une amélioration majeure des conditions de soins pour ces patients qui, pour certains, conservent une activité professionnelle, et pour la majorité une activité sociale non négligeable.

Mme RUZÉ.- En conclusion, compte tenu de ce que nous venons d'évoquer avec le Professeur Barlesi, donc :

- de l'existence d'une population de patients pour laquelle le docétaxel est inapproprié, notamment au regard de ce qui vous a été présenté concernant les patients traités dans le cadre de l'accès compassionnel sur ces deux dernières années ;
- de l'intérêt pour ces patients spécifiquement de bénéficier d'une thérapie administrée par voie orale ;
- et en l'absence totale d'alternatives, d'un besoin médical important qui demeure pour cette population spécifique, comme en témoignent les 1 000 patients qui représentent environ 60 % de la population cible estimée traités dans le cadre de cet accès compassionnel sur le territoire français dont l'arrêt est prévu le 15 mars 2025 ;

il nous semble que KRAZATI apporte une amélioration. Par conséquent, BRISTOL MYERS SQUIBB propose pour KRAZATI une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique pour les patients pour lesquels le docétaxel est inapproprié, donc avec cancer du poumon métastatique, en deuxième ligne de traitement, patients KRAS G12C muté.

Je vous remercie pour votre attention et nous sommes à votre disposition pour les questions.

le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Je vous remercie pour le respect du temps. C'est parfait. Nous avons une question de Charlotte Masia.

Mme MASIA, pour la HAS.- Bonjour, merci beaucoup. J'avais une question sur votre protocole d'étude pour connaître ce qui avait conduit au changement du critère de jugement principal de l'étude assez tardivement, sauf erreur 2 ans après le début des inclusions, qui a conduit à remplacer le critère de jugement initialement de la survie globale par la survie sans progression. Pouvez-vous nous dire ce qui a motivé ce changement, s'il vous plaît ?

Mme LEPAGE.- Ce qu'il faut avoir en tête, c'est qu'effectivement, il y a eu de multiples changements au protocole qui n'étaient pas basés sur les données de l'étude, puisqu'ils ont été faits avant l'analyse des données, garantissant ainsi l'intégrité de l'étude.

Ces amendements ont été réalisés en accord avec la FDA et les autorités de santé européennes, puisqu'ils ont été effectués au regard de l'évolution des connaissances scientifiques que nous avons sur les alternatives thérapeutiques disponibles, à savoir les inhibiteurs de KRAS G12C, qui au départ, au moment du design, n'étaient pas une option envisageable dans le bras comparateur.

Quand nous avons eu les résultats du sotorasib, effectivement, il y a eu des modifications de façon à permettre aux patients d'avoir un accès à un KRAS G12C grâce au crossover, ce qui a donc entraîné ces changements de protocole. Ce qu'il faut retenir surtout, c'est qu'ils n'étaient pas basés sur les data de l'étude et qu'ils ont été faits en accord avec la FDA.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous avez mis en avant l'importance de la différence même sur le critère de jugement qui est devenu principal sur la survie sans progression. Il me semble que quand vous quantifiez la différence de gain en espérance de vie sans progression à 1 an, on a une différence qui est inférieure à 2 mois. Pensez-vous que ce soit pertinent ? Deuxièmement, comment définissez-vous la population pour laquelle le docétaxel est inapproprié ? Je vous remercie.

M. le Pr BARLESI.- Je peux peut-être essayer de répondre à cette question. Lorsque vous regardez l'efficacité, on n'a pas de données de survie comme cela a été rappelé dans le cadre de l'étude KRYSTAL-12, puisque les données de survie n'étaient pas matures, mais globalement, pour les malades qui reçoivent du docétaxel, vous avez vu que la médiane de survie sans progression est relativement courte, 3,8 mois.

Globalement, la médiane de survie pour l'ensemble de ces patients est environ à 10 à 12 mois, donc, 2 mois sur 10 mois, cela représente quand même une augmentation de 20 %, ce qui n'est évidemment pas négligeable dans le temps dont ces patients peuvent bénéficier si l'on essaie de traduire et de répondre à votre question en l'absence d'éléments concernant la survie globale.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, justement, je ne parlais pas des médianes, même si l'ASCO, il me semble, dit que pour avoir un effet cliniquement pertinent, une différence supérieure à 3 ou 4 mois est nécessaire, ce qui me semble qu'on n'a pas vraiment ici sur les médianes. Je vous interrogeais plutôt sur la différence en termes de moyenne de temps passé sans progression, qui me semble plus facile à interpréter comme gain apporté par le médicament. Cette différence de moyenne est de 1,8 mois à un an, et je vous interrogeais sur la pertinence de ce gain d'espérance de vie sans progression pour les malades sur un an.

M. le Pr BARLESI.- Quel que soit le marqueur que l'on utilise, il me semble que sur des malades qui ont une probabilité de survie sans progression qui est relativement faible, cette durée, même si elle peut être jugée comme étant modeste, effectivement — un peu moins de 2 mois —, reste quand même extrêmement importante dans le contexte de malades pour lesquels,

encore une fois, la durée de vie globale sous docétaxel reste malheureusement, en général, inférieure à une année.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais je pense que ce serait bien, dans ces cas de durée brève, d'avoir des données robustes de qualité de vie. Ne pensez-vous pas ?

M. le Pr BARLESI.- Les données de qualité de vie ont été collectées, elles ne sont pas toutes rapportées.

M. le Pr COCHAT, Président.- Elles sont exploratoires.

Mme RUZÉ.- Oui, mais l'étude était faite en ouvert, donc c'est vrai que nous avons utilisé et essayé d'étudier la qualité de vie. Malheureusement, les résultats, vous les connaissez, ils sont exploratoires, mais il y a pas mal de critères sur la qualité de vie avec des questionnaires spécifiques dans la maladie et dans le cancer du poumon qui montrent sur un certain nombre d'items une différence significative. Il y a aussi, vous avez pu le constater dans le dossier, un retard du temps à la détérioration qui a été mis en évidence aussi avec le produit. Effectivement, ce sont des résultats exploratoires, mais qui méritent d'être cités.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur la question de la population pour laquelle le docétaxel est inapproprié, pourriez-vous me dire qui sont ces malades ?

M. le Pr BARLESI.- Ce sont des malades, dans la première part, qui pourraient conserver des effets secondaires notamment hématologiques de la chimiothérapie, donc inéligibles à une nouvelle chimiothérapie. Ce sont par ailleurs des malades pour lesquels il peut exister des notions éventuellement d'intolérance ou d'hypersensibilité s'ils ont pu recevoir ce traitement auparavant, notamment dans des cas adjuvants, par exemple. C'est une partie aussi de malades pour lesquels les effets indésirables, notamment de type alopecie, ne conduisent pas à la préférence des patients pour ce type de traitement.

Cela représente une partie des patients qu'on peut évaluer, comme vous l'avez vu dans le cadre des essais, une partie qui va renoncer au traitement par docétaxel dans le cadre des bras où ils ont été randomisés, une partie qui ne seront pas éligibles, ce qui représentera une part d'environ 30 % des patients de deuxième ligne thérapeutique présentant cette maladie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Catherine Simonin ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je suis Catherine Simonin, je représente les patients. La préférence patient, l'adhésion au traitement, le fait d'avoir une décision partagée, c'est vraiment très important. Cependant, ne pensez-vous pas que le fait d'avoir un traitement qui ne démontre pas de supériorité vraiment tranchée par rapport au docétaxel, le fait de dire qu'il y a une incompatibilité, que le docétaxel ne serait pas un traitement approprié en raison d'une alopecie, est un critère suffisant pour écarter ce traitement ?

Est-ce que, s'il y a une explication à donner aux patients, l'information complète aux patients est bien donnée sur les risques qu'ils prennent à ne pas avoir cette ligne de traitement, éventuellement, et d'avoir le traitement ciblé dont on n'a pas vraiment de critères très solides.

Surtout, nous n'avons pas de critères de qualité de vie exploitables, et vraiment les patients demandent que ces critères de qualité de vie ne soient pas exploratoires, mais des critères hiérarchisés et utilisables dans l'évaluation des médicaments. Je vous remercie.

M. le Pr BARLESI.- Je vais essayer de répondre à vos questions. Concernant la première, non, clairement, je pense qu'il faut quand même aujourd'hui considérer l'ensemble des résultats qui ont été obtenus avec l'adagrasib. Le premier est quand même la probabilité d'un taux de réponse qui est, vous l'avez vu, avec un OR à 4,6, un taux de réponse qui est multiplié par trois. La probabilité que vous répondiez et la réponse objective, vous le savez, c'est une diminution d'au moins 30 %, mais si vous regardez le waterfall plot de l'étude KRYSTAL-12, beaucoup de patients ont une diminution de la taille de leur tumeur, même si elle n'atteint pas la définition de la réponse partielle.

Or, cette décroissance radiologique est aussi associée à un meilleur contrôle des symptômes. Je crois que c'est un élément qui est extrêmement important dans la décision de proposition d'un traitement à des patients. Deuxièmement, la survie sans progression, de manière méthodologiquement appropriée, a été évaluée et elle est meilleure avec un hazard ratio qui est à 0,58. On voit deux courbes qui sont nettement séparées tout le temps de l'analyse qui a été réalisée. C'est un deuxième élément parfaitement objectif de supériorité du traitement par adagrasib.

Troisièmement, sur la facilité d'administration, l'immense majorité des patients, si vous leur posez la question, préfèrent un traitement oral à un traitement par voie intraveineuse. Ce sont les éléments qui, pour moi, sont aujourd'hui les éléments d'analyse avec les données que nous avons, et je rejoins l'attente de la commission de disposer de données de survie globale, mais avec les éléments que nous avons, la supériorité de l'adagrasib est à mon avis indiscutable.

Deuxièmement, en effet, je ne peux pas me prononcer pour l'information qui est délivrée à chaque patient, elle l'est dans le contexte d'un colloque individuel, mais aujourd'hui, j'imagine que chacun de mes collègues — et c'est en tous les cas ce que je fais et ce que nous faisons tous — explique l'ensemble des possibilités thérapeutiques à un patient.

Évidemment, nous essayons de les convaincre. Si c'est l'adagrasib qui est la meilleure stratégie thérapeutique pour eux, ou bien si dans le contexte de la décision à venir c'était le seul traitement possible, nous expliquons bien sûr le bénéfice qui est lié à l'adagrasib avec ses effets secondaires. C'est le plus souvent après un temps de réflexion, et le plus souvent après une deuxième voire une troisième consultation, que s'il devait y avoir un refus de recevoir un traitement pour une raison X ou Y — qui peut être la facilité d'administration ou le risque d'effets secondaires — les patients décident, mais ils restent les seuls décisionnaires.

Sur la qualité de vie, bien sûr que les données de qualité de vie sont évidemment extrêmement importantes, mais les données de qualité de vie ne viennent à mon avis pas renforcer seules l'intérêt ou pas d'un traitement. Elles viennent en complément conforter ou évaluer de manière différente la comparaison entre deux stratégies thérapeutiques. Dans le contexte actuel et malgré les critiques qui peuvent être adressées aux données de qualité de vie qui sont disponibles, elles vont dans le même sens que les autres objectifs dont nous avons discuté qui sont la survie sans progression et le taux de réponse qui, à mon avis, aligne complètement la supériorité de l'adagrasib par rapport au docétaxel dans cette situation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, le temps imparti est terminé. Je vous remercie pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Désolé pour les questions qui restaient en suspens. Merci à vous et bonne fin de journée. Au revoir.

(Mme Agathe Lepage, Mme Angélique Ruzé et M. le Pr Fabrice Barlesi quittent la séance.)

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai quand même une réflexion. C'est-à-dire que la qualité de vie, évidemment, d'après ce qu'il dit, est améliorée si cela ne progresse pas, et ça, on n'en a pas la certitude. C'est le premier point.

Pour lui, la qualité de vie liée à l'alopécie est rédhibitoire pour donner le docétaxel, donc c'est un peu contradictoire par rapport à ce que je ressens par rapport à quand même un mois et demi de vie. Je veux bien que quand il y a un an d'espérance de vie ce soit énorme mais dans quelles conditions ils vivent, on aimerait bien le savoir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis tout à fait d'accord.

M. le Pr FACON, membre de la CT.- J'avais un commentaire très simple et très basique. La population d'aujourd'hui fait l'objet de beaucoup de discussions. Notamment, ce critère de docétaxel inapproprié est un critère pas très facile à manier et qui fait l'objet d'un coup de discussion.

Cette population apparaît quand même plus raisonnable d'une certaine façon que celle qui était celle de la demande initiale, et je me demande pourquoi ils ne sont pas venus initialement avec cette population-là. Je pressens un peu pourquoi ils l'ont fait comme cela, mais après tout, la demande initiale était plus large.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le problème, Thierry, c'est qu'il n'y a pas de données dans cette population redéfinie.

M. le Pr FACON, membre de la CT.- Oui, absolument.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Il avait dit quelque chose sur le wash-out que je n'ai pas très bien compris. Il a dit que cela avait l'avantage de ne pas avoir besoin de wash-out par rapport à d'autres traitements. Je n'ai pas compris ce point.

Mme le Dr NGUENANG, membre de la CT.- Pour certains traitements, au vu du risque de surtoxicité si on a une chimiothérapie aujourd'hui, avec la toxicité hématologique on est toujours plus embêté. Par là, je comprends qu'à l'arrêt de l'adagrasib, tu peux passer à une nouvelle ligne de traitement sans attendre un délai, comme on peut aussi avoir avec les TKI. On a l'effet rebond des TKI-EGFR. En général, il vaut mieux attendre 7 jours avant de reprendre une nouvelle ligne de traitement. J'ose croire que c'était un peu dans ce sens-là, mais sans grande certitude.

Par contre, je rejoignais entièrement le Docteur Chevret sur le fait que, même si l'on change les éléments de vote, il faudra bien définir ce que l'on entend par « docétaxel inapproprié ». Quelle est cette population ? Il ne faut pas que cela porte à confusion au niveau des indications, parce que finalement, ce qu'il a abordé, ce ne sera pas la majorité des patients.

C'est vrai qu'il y a des patients où c'est rédhibitoire, des fois ils vont dire « je préfère mourir que perdre mes cheveux », mais cela ne fait pas partie de la majorité des patients. Je pense que ce sera quand même un élément important à prendre en compte.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Par contre, est-ce que vous avez des patients que vous considérez non éligibles au docétaxel ? C'est quand même une chimiothérapie fatigante et toxique, donc cela me paraît concevable, en dehors des cheveux.

Mme le Dr NGUENANG, membre de la CT.- Je m'attendais à ce qu'il parle aussi de l'état général, du performance-status, parce que là, il a surtout évoqué le fait de l'hypersensibilité, donc l'allergie, et cela prévaut pour tous les médicaments, et puis si on a des toxicités déjà résiduelles à type de neuropathie, je pense que c'est peut-être la seule chose, mais en général, les patients KRAS adénocarcinomes vont recevoir du carboplatine, du metrexed-pembrolizumab avant.

En première intention, dire qu'on va garder de la toxicité, à moins d'avoir eu du cisplatine, et encore... Moi, je m'attendais à ce qu'il dise « l'état général ne le permet pas ». Je pense qu'ici, le vrai seul point peut-être en faveur, c'est que oui, il y a des patients qui vont être plus confortables, en termes de qualité, à recevoir un traitement par voie orale que venir faire une chimiothérapie toutes les trois semaines. Je pense que c'est vraiment là que tout se joue sur le terme de « docétaxel inapproprié ».

Après, 1,5 mois, 2 mois, je pense que cela peut toujours être aussi remis en question, mais je pense que c'est vraiment la population cible qui reste le problème majeur ici.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Par rapport à cette discussion, je m'interroge quand même par rapport à cette revendication du laboratoire et au fait de devoir changer l'indication ou le périmètre de l'indication sur lequel on se prononcerait. Nous avons quand même un essai comparatif, justement, qui avait pour objectif d'évaluer les performances de ce produit versus le docétaxel, et on a presque l'impression que finalement, puisque les conclusions ne vont pas dans le sens des résultats de l'étude, on serait amené à changer un peu le positionnement de ce produit, alors que l'étude ne répond pas à cette question. Je m'interroge franchement sur la pertinence de ces discussions.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ce sont des discussions d'accès précoce, en fait. Souvent, on fait ce genre de restrictions de périmètre pour pouvoir être dans des périmètres où il n'y a pas de comparateur. C'est ce qu'on voit dans des demandes d'autorisation d'accès précoce. Là, on est en train d'avoir cette discussion en droit commun qui n'a pas vraiment lieu d'être. Normalement, on doit évaluer la preuve sur la base de données.

Mme MASIA, pour la HAS.- C'est un peu au détriment de l'accès patient, puisque la CT a initialement donné un SMR suffisant dans une population plus large, donc là, on restreindrait plus, et donc des patients qui pourraient recevoir ce traitement ne le recevraient pas avec la nouvelle revendication du laboratoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je me questionne aussi sur la modification de la revendication dans le cadre d'une audition, justement, particulièrement, mais on va le vérifier. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Le dossier est au CEPS, aujourd'hui. C'est cela ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, pas encore.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une primoinscription.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, mais la CT s'est déjà prononcée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non. Il y a eu la phase contradictoire et là, on arrive à la fin de la phase contradictoire. C'est à partir de maintenant qu'il va être déposé au CEPS.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il valide la décision qu'on avait prise la dernière fois.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non. C'est aujourd'hui.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Nous avons déjà donné un avis, quand même.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais il y a toujours une phase contradictoire.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On avait dit SMR faible et ASMR V donc ce médicament sera disponible, sauf si nous mettons un SMR insuffisant maintenant. Je ne vois pas où est le problème pour eux. C'est purement une discussion de prix.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un sujet qu'on ne peut pas aborder, mais cela ne change rien dans notre évaluation. En tout cas, ta question me fait vous rappeler qu'on adopte les avis lors des séances suivantes, qu'il y a une phase contradictoire et que pendant cette phase contradictoire, vous êtes tous tenus au secret. Attention. Les avis ne sont pas publiés. Seul l'industriel demandeur est informé de l'avis qui est proposé. Ensuite, il est confirmé par nous en CT, ou alors s'il y a une audition, comme aujourd'hui, il est revoté ou pas.

M. le Pr FACON, membre de la CT.- Pour revenir sur le point, à partir du moment où ce médicament est par voie orale, il va être disponible dans les pharmacies d'officine. Que le SMR soit faible, intermédiaire ou élevé, en tout état de cause, le médicament est disponible. On revient sur le point qu'a cité Albert, mais au bout du compte, si un médecin, un pneumologue, pense qu'un patient doit recevoir ce médicament, il le recevra.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Il arrive parfois, Thierry, que l'industriel retire le produit. Si on ne répond pas à toutes les exigences, il arrive que l'industriel retire le produit. Il y avait d'autres questions, je crois. Clara tu avais levé la main. Non ?

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je rejoins Alexandre sur la teneur de la discussion. Pour moi, on discute de quelque chose sans aucune donnée. Pourquoi modifierait-on un périmètre d'indication en l'absence totale de nouvelles données ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis totalement d'accord.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- À part leur mettre un SMR insuffisant dans le périmètre demandé, je ne vois pas ce qu'on peut faire.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que disait Charlotte.

Mme PICKAERT, membre de la CT.- Je rejoins ce que dit Catherine et j'ai une interrogation par rapport à cette notion de l'alopécie qui semble être montrée comme un facteur tellement crucial.

Pour des patients — qui sont essentiellement des femmes — en deuxième ligne, avec l'immunothérapie, il peut y avoir de la chimiothérapie ou pas, mais globalement, est-ce qu'à ce stade, l'alopécie est vraiment un sujet ?

Je ne sais pas, à un moment, quand on avance dans les lignes de traitement, est vraiment un sujet ? Je ne suis pas sûre que ce soit un sujet, parce que d'un point de vue capillaire, on n'est pas comme avant.

Mme le Dr NGUENANG, membre de la CT.- Effectivement, c'est ce que je disais, il n'y aura pas de données chiffrées et ce n'est pas à généraliser. Je pense que ce sont vraiment des cas rares et que cela ne doit pas être un élément majeur pour prioriser l'adagrasib ou le docétaxel. Je pense qu'à l'heure actuelle, cela rajoute une ligne de traitement dans la stratégie thérapeutique d'un patient KRAS G12C, mais peut-être pas en deuxième ligne de traitement.

Pour des patients en énième ligne de traitement pour qui on n'a plus d'autre alternative, en effet, on propose ce traitement, mais c'est vrai que se positionner en tant que deuxième ligne de traitement pour raison de « docétaxel inapproprié » chez des patients qui ont peur de perdre les cheveux, cela reste quand même un point d'interrogation.

Il faut aussi préciser que dans la majorité des cas, la mutation KRAS est chez des patients fumeurs actifs, et ce n'est pas non plus, comme précédemment on l'a vu pour l'EGFR, plutôt chez beaucoup de femmes non fumeuses ou anciennes petites fumeuses. On est quand même dans une autre niche en termes de caractéristiques cliniques.

Mme PICKAERT, membre de la CT.- Cela me semble un argument disproportionné aux préoccupations des patients à ce stade de leur parcours.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Je crois qu'on est tous du même avis. Au vote, je vous propose le maintien ou pas de l'avis que nous avons donné qui était pour mémoire un SMR faible, une absence d'ISP, et une absence d'amélioration, c'est-à-dire une ASMR V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour le maintien de l'avis. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc un maintien de l'avis précédent.