



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 janvier 2021

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. AYVAKYT – Inscription

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Élisabeth va annoncer les liens.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de lien. Tous les membres peuvent siéger.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ok. Nous avons des experts, Monsieur Bigard et Monsieur Blay. Nous avons également un rapporteur interne, avec Hugues. Nous les faisons entrer, Pierre.

M. le Président.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faudra que tu annonces l'état des liens des experts également, Élisabeth.

(M. le Professeur Marc-André Bigard et M. le Professeur Jean-Yves Blay rejoignent la séance.)

M. le Président.- Bonjour Messieurs, bonjour Monsieur Bigard et bonjour Jean-Yves. Merci de nous consacrer un peu de temps pour cette expertise d'AYVAKYT. Vous avez devant vous toute la commission, il y a 30 ou 35 personnes. Nous allons commencer par une présentation par notre chef de projet, puis par vous deux, puis par notre rapporteur interne.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- D'abord, concernant les liens des experts, pour Monsieur Bigard nous n'avons pas de lien susceptible de placer Monsieur Bigard en situation de conflit d'intérêts. Pour Monsieur Blay, nous avons effectivement identifié des liens avec la firme concernée, mais nous auditionnons aujourd'hui Monsieur Blay dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire.

M. le Président.- Dans la mesure où en plus il est responsable du centre de référence de cette pathologie. Je propose que notre chef de projet nous donne le cadre du produit.

Le Chef de Projet.- Bien sûr. Il s'agit de la demande de prise en charge en ville et à l'hôpital de la spécialité AYVAKYT. Le médicament est l'avapritinib. C'est un inhibiteur de tyrosine kinase. Cette spécialité se présente sous trois dosages, 100 milligrammes, 200 milligrammes et 300 milligrammes. C'est une forme orale. Ce sont des comprimés. La posologie est de 300 milligrammes par jour, avec une réduction recommandée de la posologie à un minimum de 100 milligrammes quand il y a des problèmes de tolérance et le traitement, selon le RCP, doit être arrêté quand il y a une progression de la maladie.

La maladie, en l'occurrence, ce sont donc des tumeurs stromales gastro-intestinales, ou GIST, à un stade non résécable ou métastatique, et qui sont porteuses d'une mutation particulière, la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes, ou PDGFRA. Je pense que ces termes D842V et PDGFRA vont revenir.

C'est une spécialité qui a une AMM européenne qui a été octroyée le 24 septembre 2020. C'est une AMM européenne par procédure centralisée. C'est une AMM européenne conditionnelle, puisque plusieurs études sont attendues. Je pense que les experts et vous en reparlerez par la suite.

Il est à souligner que c'est le premier médicament qui obtient cette indication dans le traitement des GIST avec cette mutation. Pour les autres formes de GIST, on dispose d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase, notamment GLIVEC, SUTENT et STIVARGA notamment.

Le besoin médical n'est pas couvert, les experts vont le développer. Le dossier repose principalement sur les résultats d'une étude pivotale, nous dit le rapport de l'EMA. C'est une étude monobras, donc non comparative. C'est une étude de phase 1 ouverte, multicentrique, et qui inclut des patients qui étaient atteints de GIST, dont certains étaient porteurs de la mutation.

Cette étude avait deux phases, une phase de recherche de la dose maximale, puis une fois que la dose maximale tolérée était identifiée, une deuxième partie de l'étude chez les patients porteurs de la mutation, où une évaluation de l'efficacité de la tolérance a été faite. Les données pour les autres patients n'ont pas été prises en compte. Il n'y avait pas de revendication du laboratoire. C'est un point important pour la lecture des études supplétives qui pourraient être discutées tout à l'heure.

Il est à noter que dans cette étude, les patients ont reçu 300 ou 400 milligrammes et les résultats pour l'analyse chez 38 patients ont été regroupés.

Le critère principal était une réponse globale définie par une réponse complète ou partielle comme meilleure réponse et évaluée selon les critères RECIST.

Je ne commente pas les résultats. Je laisserai les experts les commenter, donc je ne vous les donne pas puisqu'ils vont le faire. Il faut noter quand même que le profil de tolérance est chargé. C'est aussi un point qu'il faudra discuter, avec des effets indésirables qui semblent communs à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase et d'autres qui semblent plus spécifiques, notamment des effets indésirables neurologiques. Tous les patients ont été concernés par des effets indésirables.

Les effets les plus graves ont concerné une partie qui n'est pas négligeable. Nous avons eu notamment des hémorragies intracérébrales et des troubles cognitifs, dont certains ont été gradés de niveau 3. Ceci étant dit, ils semblent être pris en compte, notamment par une réduction de posologie. Aucune mesure de la qualité de vie n'a été effectuée. Je ne détaille pas les études maintenant. Vous me demanderez les détails si vous les souhaitez par ailleurs.

Le laboratoire demande un SMR important, une ASMR III dans la prise en charge et pas d'impact de santé publique.

Il s'agit d'une maladie ultra rare et la population cible est de moins de 20 patients par an. Enfin, trois experts ont été sollicités dont le Professeur Blay, que je remercie vivement, le Professeur Bigard, et Hugues Blondon. Vous avez eu trois rapports qui sont tous les trois bien détaillés, que l'on vous a adressés avant la commission. Je pense que c'est terminé pour moi, sauf si vous voulez que j'ajoute des choses.

M. le Président.- Merci. Nous allons passer au Professeur Bigard.

M. le P^r BIGARD.- Je crois que nous avons prévu que ce soit le Professeur Blay avant moi.

M. le Président.- Cela n'a pas d'importance.

M. le P^r BLAY.- Bonjour. Effectivement, il s'agit d'une maladie remarquablement rare et très spécifique sur le plan moléculaire, puisqu'équipée de cette mutation très spécifique et ponctuelle sur le codon 842 de la chaîne alpha du récepteur du PDGF. Nous avons environ 800 GIST, ou tumeurs stromales gastro-intestinales par an, dans notre pays. Nous le savons grâce aux centres de référence qui collectent depuis une dizaine d'années l'exhaustivité de ces maladies.

Les mutations de PDGFR représentent environ 15 %. Les mutations de PDGF récepteur alpha sur le codon D842V et exclusivement celui-ci, puisque c'est l'indication proposée, représentent un peu moins de 60 % des patients. C'est une maladie très particulière au sein des GIST et très différente de celles traditionnellement traitées par des médicaments enregistrés que sont l'imatinib, le sunitinib et le regorafenib.

Cette mutation ponctuelle confère aux récepteurs une résistance à ces inhibiteurs pharmacologiques du récepteur muté activé et à l'ensemble des traitements médicamenteux qui ont été autorisés. Nous le savons, non pas d'études prospectives, mais d'études rétrospectives et en particulier d'une étude qui a été conduite dans notre pays rassemblant ces patients.

Le chiffre qu'il faut avoir en tête est que pour l'étude qui a valu l'AMM à l'imatinib pour les GIST, une étude randomisée qui a rassemblé environ 1 000 patients atteints de GIST au début des années 2000, seuls 5 patients porteurs de cette mutation très particulière que nous discutons aujourd'hui étaient inclus. C'était donc 0,5 % de l'ensemble des GIST sur une étude qui avait un format européen.

Pourquoi cela ? Les GIST équipés de cette mutation ont une histoire naturelle très particulière. Ils sont plutôt indolents. Ils sont quasiment exclusivement gastriques, bien qu'on puisse en voir ailleurs, et ils rechutent peu. C'est quand ils rechutent que la situation devient difficile, ou alors, ce qui arrive également, lorsqu'ils sont localement avancés, c'est-à-dire non accessibles à une chirurgie d'exérèse monobloc permettant l'ablation totale de la tumeur en une fois. Cela arrive de manière relativement rare, mais cela arrive assez régulièrement, nous les voyons dans les centres de référence.

L'estimation du nombre de patients annuel concernés par cette double situation est de l'ordre de 15 à 20, plutôt proche de 15 par an que de 20 dans un pays comme la France.

Les autres médicaments n'ont pas d'activité. C'était démontré par ces études rétrospectives et celles-ci sont solides pour l'imatinib et le sunitinib, puisque les informations ont été collectées. En gros, la médiane de survie sans progression sous imatinib et sous sunitinib est celle que l'on avait avec les chimiothérapies cytotoxiques inefficaces d'avant l'ère des récepteurs tyrosine kinase.

Il y a un peu moins de documentation pour le regorafenib, mais globalement, les quelques cas cliniques qui ont été rapportés depuis vont à peu près dans le même sens. D'ailleurs biochimiquement, il n'y a pas d'activité attendue de cet inhibiteur sur ces récepteurs. Nous sommes donc sur une maladie rare mais remarquablement résistante aux traitements classiques. Dans tous les centres de référence au niveau mondial, c'était une maladie que l'on

traitait bien entendu par ces inhibiteurs qui ne marchent pas bien, mais objectivement avec une absence d'efficacité qui avait été rapportée par tous. Nous sommes donc sur une maladie sans traitement actif connu.

L'AYVAKYT arrive dans cette situation-là avec une construction de la molécule destinée à bloquer les mutations de résistance au mode d'action un peu différent. Je ne vais pas y revenir. D'ailleurs, c'est en limite de ma zone de compétences. Ce qui est clair, c'est que les données obtenues dans le dossier rapporté et qui sont attendues dans les études vont à peu près toutes dans le même sens. On est sur un taux de contrôle tumoral de quasiment 100 %. Chez les patients sous ce traitement, traités à des doses qui vont être variables dans les études qui nous sont présentées et qui vont aller de 100 à 400, puisqu'on était sur un schéma de phase 1 et un sous-groupe de patients traités à la dose proposée de 300 milligrammes, le taux de contrôle tumoral est tout à fait important. Il est quasiment de 100 %, avec 95 % de réponses objectives, dont 13 % de réponses complètes et plus de 80 % de réponses partielles.

Nous sommes à 0 % de réponse objective avec l'imatinib et à 0 % de réponse objective avec sunitinib dans des études rétrospectives, et nous n'avons pas de documentation de réponse objective avec regorafenib dans les quelques cas cliniques qui nous sont présentés dans la littérature.

Les données de survie sans progression sont du même acabit. La durée médiane de réponse est de 22 mois. La survie médiane n'est pas atteinte, mais elle est de 88 % à 18 mois et d'un peu plus de 70 % à 2 et 3 ans, ce qui tranche de manière très significative avec les données publiées en rétrospectif avec imatinib et sunitinib, puisque la médiane de survie des patients traités par imatinib était de 12 mois, identique à celle que nous avons dans la période pré-inhibiteurs de récepteurs tyrosine kinase, pré-imatinib, dans les années 1990 par exemple.

C'est donc un médicament indiscutablement très actif. Cette activité se fait aux dépens d'effets secondaires qui sont notables, comme cela vient d'être rappelé. Nous avons d'une part des effets secondaires que je qualifierais de classiques dans cette classe d'inhibiteurs de PDGF récepteurs et de KIT, avec une fatigue et des effets secondaires plus plutôt modérés. Le principal effet secondaire, le principal problème, est effectivement cette toxicité neurologique qui revêt deux formats très différents, je pense.

Le premier format est celui d'hémorragies intracrâniennes, dont l'étiologie n'est vraiment pas claire, et en tout cas n'est pas explicitée dans le document, qui sont très rares, qui touchent 3 % des patients qui ont évidemment une sévérité toute particulière, et pour lesquelles nous n'avons pas d'explication, ni biologique ni clinique.

Il y a une deuxième toxicité plus fréquente, moins sévère sur le plan vital potentiellement, mais qui est très inhabituelle par rapport aux autres récepteurs tyrosine kinase, y compris de cette nouvelle génération qui est représentée ici par l'avapritinib. Cette toxicité se traduit sous la forme de troubles cognitifs d'une sévérité variable, observés de manière semble-t-il assez dose-dépendante dans le dossier qui nous est présenté, et qui vont aller de troubles confusionnels à des troubles de l'attention, à une somnolence avec une gravité le plus souvent modeste lors des grades 1, mais qui peut aller jusqu'à un grade 3, conduisant le patient à interrompre ou à diminuer la dose de manière assez récurrente.

C'est une toxicité qui est manageable, de toute évidence, puisque la réduction de la dose et l'arrêt transitoire permettent au patient de récupérer et de reprendre le traitement. Nous le voyons, cela se traduit d'ailleurs par la durée de réponse et la survie globale décrite dans le dossier qui nous est présenté.

Pour autant, c'est une toxicité pour laquelle nous n'avons pas vraiment d'explication, en dehors, très vraisemblablement, d'un passage préférentiel de cette molécule au niveau du système nerveux central à travers la barrière hémato-méningée. Elle est sans doute un peu différente de celle que l'on peut avoir avec d'autres médicaments des générations précédentes ou de cette nouvelle génération, comme le RIPRETINIB, qui passent moins et qui n'ont pas cette toxicité, ou en tout cas qui ne sont pas décrites de manière aussi fréquente.

C'est un effet secondaire significatif qui réclame une expertise dans la prise en charge. C'est quelque chose qu'il faut savoir détecter tôt et qui est globalement manageable par les équipes qui sont entraînées à ces prises en charge.

Cela aboutit évidemment à ma conclusion. Il s'agit d'un médicament unique pour une pathologie ultra orpheline. Nous sommes vraiment sur un format de cancer ultra très rare, très bien défini sur le plan moléculaire. Cette définition moléculaire n'a pas de difficulté à être obtenue sur notre territoire national grâce aux plateformes de génétique moléculaire qui sont à disposition. On reconnaît donc ces patients. Ils ont rarement besoin de ce traitement, mais quand ils en ont besoin, ce traitement n'est pas remplacé par quoi que ce soit d'autre.

En fait, c'est le seul médicament actif actuellement disponible et cette activité se fait aux dépens de ces effets secondaires rares mais significatifs, et qui justifient à mon sens une prise en charge exclusive de ces patients exceptionnels dans des centres de référence, comme cela a pu être fait dans d'autres situations cliniques. Voilà en quelques mots ce que je voulais vous dire. Nous pouvons entrer plus dans le détail des chiffres si vous le souhaitez.

M. le Président.- Merci, Jean-Louis. Il y aura peut-être des questions après que nous avons entendu Monsieur Bigard.

M. le P^r BIGARD.- Vous avez vu mon rapport. Je suis tout à fait en ligne avec Monsieur Blay. Il s'agit d'une maladie très rare qui souvent est traitée par exérèse chirurgicale. Elle récidive moins que les tumeurs qui ont simplement une mutation KIT, mais quand c'est le cas elle a un mauvais pronostic puisque l'espérance de survie est d'environ 13 à 15 mois, donc bien inférieure à celle de la population globale des GIST avancés, qui a une médiane de survie de 82 mois et une espérance de survie de 75 %.

Nous avons des ITK actuellement inefficaces. Nous avons toutes les preuves biochimiques et cliniques pour le dire. Nous nous trouvons donc dans une situation d'impasse thérapeutique totale. Il n'y a aucun traitement à part les soins de support, même si on donnait classiquement les ITK disponibles depuis des années pour essayer d'avoir une efficacité que nous n'avons pas.

Nous avons un dossier avec peu de patients et qui n'était pas comparatif, ce qui gênait beaucoup le chef de projet, mais nous sommes dans une pathologie très rare. Nous avons 38 patients, mais l'EPAR de l'EMA qualifie les résultats d'outstanding, ce qui est assez rare

dans un EPAR, puisque l'on arrive à un taux de réponse global qui avoisine les 100 %, avec des réponses complètes dans près de 15 % des cas et des réponses partielles dans plus de 80 % des cas. C'est tout à fait remarquable puisqu'avec toutes les autres molécules, nous avons 0 % de réponse. La différence, même si nous avons peu de patients, est quand même assez claire.

On peut penser qu'il y a un effet également sur la survie, même si nous avons 20 mois versus non atteinte dans l'essai Navigator, donc nous pouvons penser que nous avons un allongement de la survie globale, ce qui serait quand même assez logique avec la réponse au niveau tumoral.

Le problème est effectivement la sécurité, avec ces effets indésirables qui ont été très bien décrits par Monsieur Blay. Le problème, ce sont les hémorragies cérébrales, puisqu'il peut y avoir des séquelles, tandis que les troubles cognitifs paraissent tout à fait réversibles, même les grades 3, après 12 jours environ lorsque l'on diminue les doses. C'est donc quelque chose de tout à fait gérable par les centres qui sont habitués à traiter ces patients. Je pense qu'il est très important que ces patients soient traités dans des centres de référence avec des RCP centralisés qui se consacrent à ces tumeurs pour ne pas avoir de perte de chance pour les patients.

Il y a donc une toxicité qui existe, mais qui est probablement gérable. Si nous examinons le dossier de l'avapritinib sur les critères recommandés par Simon en 2015, nous pouvons dire que pour juger des études à un seul bras, puisque c'est quand même le problème d'une étude à un seul bras, le mécanisme d'action est appuyé sur un rationnel scientifique solide et sur des données précliniques. Le médicament est destiné à une population spécifique bien définie, identifiable, selon les recommandations de prise en charge en vigueur pour les GIST, et notamment sans surcoût, puisque c'est accessoire, mais cela fait partie des habitudes de pouvoir caractériser cette tumeur du point de vue mutationnel.

Le médicament entraîne une réponse tumorale substantielle durable, clairement supérieure à celle de la prise en charge traditionnelle, où il n'y a aucune option et aucune réponse. Les bénéfices paraissent supérieurs aux risques. C'est pour cela que j'avais, dans mon rapport, pensé que c'était un service médical rendu important, dans une population sans solution thérapeutique jusqu'à présent, en sachant que le laboratoire parle de 20 patients au maximum, tandis que Monsieur Blay dit plutôt 15 et les Anglais prévoient environ 5 nouveaux patients par an. C'est donc vraiment très faible.

Il y a un essai Voyager qui est en route, qui compare le regorafenib à l'avapritinib, mais seuls 12 patients ayant cette mutation ont été inclus, puisque je pense qu'actuellement il n'y a plus de patients inclus qui ont cette mutation. Il y en a 6 dans le groupe avapritinib et 6 dans le groupe regorafenib, donc nous n'aurons pas beaucoup plus de renseignements sur l'efficacité. Nous aurons sûrement plus de renseignements sur la toxicité de l'avapritinib, puisqu'il y a là un essai important et comparatif.

Voilà.

M. le Président. - Très bien, merci beaucoup. Je donne maintenant la parole à Hugues Blondon, notre expert interne.

M. le D^r BLONDON.- Merci. Beaucoup de choses ont été dites, donc je ne vais pas y revenir mais je vais tout de même insister sur quelques points, puisque nous sommes face à une étude de phase 1. Les données sont issues d'une étude de phase 1, ce qui n'est pas tout à fait habituel pour notre commission.

Les experts ont présenté un éclairage sur le côté à moitié plein du verre. Du coup, comme souvent, je vais porter mon éclairage sur le côté plutôt à moitié vide. Je voudrais donc revenir sur les données d'efficacité, tout d'abord, puisqu'elles sont issues de patients extraits d'une phase 1 sur les GIST tout venant, avec l'extraction de 38 patients. C'est un faible nombre, mais qui est en rapport avec l'extrême rareté de la mutation concernée. Ce sont donc 38 patients qui ont été traités en ouvert, soit par la dose de l'AMM, qui est de 300 milligrammes, soit par une dose un peu supérieure, qui s'est avérée trop toxique, de 400 milligrammes.

Il y a eu deux dates d'évaluation, une date à peu près 11 mois après le début de l'étude, et une autre date d'évaluation toute récente, à peu près 26 mois après le début de l'étude. Les données qui sont rapportées sont tout à fait spectaculaires, avec 89,5 % de réponse à 11 mois et 94,7 % de réponse à 26 mois.

Toutefois, nous avons des données en pourcentage mais nous n'avons pas les données individuelles des patients et je me suis posé la question, en lisant le rapport, de savoir comment ces chiffres avaient été obtenus, notamment parce qu'il est signalé qu'à 11 mois, 6 patients étaient sortis de l'étude, dont plusieurs par décès. Il est donc un peu surprenant d'obtenir ces pourcentages. D'autre part, à 26 mois, 37 patients avaient arrêté le traitement en raison d'événements indésirables. Les chiffres sont donc un peu surprenants.

Deuxièmement, ce travail a donné des résultats très encourageants sur des données de durée de réponse estimée, sur des données de survie sans progression estimée, sur des données de survie globale estimée, mais là encore nous n'avons pas les données individuelles, et notamment pas les courbes de Kaplan-Meier. La question qui se pose est de savoir combien il y avait de patients réellement dans l'étude aux dates de point.

En fait, notre chef de projet a demandé au laboratoire de nous fournir des données complémentaires. Apparemment, 34 des 38 patients ont été censurés, ce qui laisse penser qu'il n'y a eu que 4 patients suivis jusqu'à 26 mois, ce qui à mon sens rend quand même les résultats fragiles.

L'autre point, et c'est à mettre au crédit de la firme, est qu'il y a eu une étude de comparaison indirecte et la firme a retrouvé de façon rétrospective 19 patients qui avaient la même mutation et la même pathologie, et qui toutefois étaient un peu plus avancés en ligne, pour autant que nous puissions en juger dans la description, que les patients de l'étude Navigator.

Chez ces 19 patients, la médiane de survie globale mesurée était de 20 mois, ce qui était tout de même plus important que ce qui était attendu sur les données rétrospectives de la littérature. Finalement, même si le laboratoire l'a faite, il est difficile de faire une comparaison statistique, et il n'y a en tout cas pas de changement de paradigme dans les durées d'évolution de la maladie. Même si numériquement c'est supérieur à ce qu'on observe dans le groupe expérimental, ce n'est pas un énorme changement de paradigme comme auraient pu le laisser

penser les chiffres vraiment considérables de réponses. Voilà les petites données qui laissent penser quand même que les résultats d'efficacité sont un peu préliminaires.

Le deuxième point sur lequel je voulais insister, mais les experts précédents ont déjà pas mal parlé de cela, ce sont les données de tolérance. Nous savons que les inhibiteurs de tyrosine kinase, que l'on utilise en pratique, ont vraiment beaucoup d'effets secondaires. Là, malgré l'absence de comparaison aux inhibiteurs habituels de tyrosine kinase, l'imatinib ou le sunitinib, on note quand même que les effets indésirables sont particulièrement marqués. En effet, 100 % des patients ont eu des effets indésirables. 95 % des patients ont eu des effets indésirables de grade 3 ou plus, et 75 % des patients ont eu des effets indésirables graves.

Parmi ces effets indésirables, il y a notamment les troubles cognitifs chez deux tiers des patients, ce qui n'est pas habituel, des hémorragies cérébrales, une grande quantité d'effets secondaires qui peuvent altérer la qualité de vie, la diarrhée, les nausées, les larmoiements, etc., mais aussi des effets secondaires biologiques, puisque dans près d'un quart des cas il y a des augmentations des transaminases. Il y a donc quand même un point de vigilance sur la tolérance et la maniabilité de ce médicament, d'autant plus que nous sommes quand même dans une situation non curative et que dans une situation non curative, la qualité de vie est un élément important, et que dans l'étude Navigator il n'y a pas eu de recueil de données de qualité de vie, alors que l'on peut attendre une influence péjorative du médicament sur la qualité de vie.

Au total, et encore une fois j'insiste sur le fait que je laisse le côté à moitié vide du verre pour le débat, je pense qu'il y a des questionnements sur la balance bénéfice/risque de ce traitement, du fait de la fragilité des données d'efficacité et du fait des effets indésirables très importants. Merci.

M. le Président. - Merci beaucoup. Nous avons pas mal de questions de la part des membres de la commission. Je commence par Michel Clanet.

M. le Pr CLANET. - Vous ne serez pas étonnés du fait qu'en tant que neurologue je me sois posé quelques questions sur les effets indésirables neurologiques. En particulier, j'ai deux ordres de commentaires. Le premier commentaire porte sur les troubles cognitifs. Je suis extrêmement surpris de voir que près des deux tiers des patients présentent des troubles cognitifs, soit mineurs soit moins mineurs, puisque certains ont des troubles de grade 3. On parle à un moment donné d'encéphalopathies, donc il y a un effet pharmacologique assez spécifique de ce médicament. Certes ce médicament doit passer la barrière hématoencéphalique, mais il doit avoir un impact et j'ai essayé de regarder dans l'EPAR et j'ai fait un PubMed, mais il n'y a pas grand-chose sur les mécanismes éventuels qui seraient à l'origine de cela.

Je me pose donc une question. Vous dites que c'est maîtrisable, oui, effectivement, en diminuant la posologie, mais à partir du moment où ce médicament serait efficace sur la durée, il n'est pas impossible qu'en utilisant le médicament au long cours, on puisse avoir des effets cognitifs qui, même avec des doses moindres, puissent apparaître et s'accumuler. En tout cas, je pose la question. Si nous prenons le médicament, ce sera un sujet qu'il faudra surveiller.

Le deuxième point concerne les hémorragies cérébrales. En fait, j'ai vu que dans les hémorragies cérébrales, il y avait des hématomes sous-duraux, des hématomes intracrâniens, des hémorragies, etc. Cela fait plutôt penser au fait que les hémorragies cérébrales pourraient être liées, non pas à un problème du contenant mais du contenu, et en particulier à des problèmes de nature hémorragique.

J'ai vu qu'il y avait des thrombopénies. Est-ce qu'on sait si les patients qui ont eu des hémorragies cérébrales avaient des troubles hémorragiques, soit des thrombopénies, soit des anomalies de la crase sanguine, qui facilitaient la survenue des hémorragies ? On peut difficilement imaginer que le médicament, après un an d'utilisation ou moins, engendrait des lésions, des angiopathies amyloïdes, ou des lésions qui seraient des lésions intracrânielles qui seraient à l'origine d'hémorragies cérébrales au niveau des vaisseaux. Cela me paraît peu vraisemblable. Ce n'est pas impossible, mais je trouve que c'est un type d'explication physiopathologique beaucoup moins pertinent. Avez-vous des éléments à me donner là-dessus ?

M. le Pr BLAY.- Je peux commencer, éventuellement. Le point important de l'hémorragie intracrânienne, c'est effectivement la diversité des présentations. Il n'y a pas de lien évident avec la thrombopénie dans les documents présentés ou les documents publiés. Je note d'ailleurs que les documents présentés peuvent être complétés par la publication complète de la série dans le Lancet Oncology du mois de septembre, où nous avons parfois un peu plus d'informations, mais effectivement, il n'y a pas d'explication directe. Effectivement, pour ma part c'est assez inhabituel. Effectivement, la rareté est un fait, mais ce n'est pas lié à une thrombopénie. Je note d'ailleurs que les thrombopénies que l'on observe, avec les TKI, et avec celui-ci en particulier, sont rarement d'une magnitude telle qu'elles puissent expliquer des hémorragies intracérébrales spontanées ou déclenchées par des traumatismes minimes.

En ce qui concerne la toxicité neurologique, quand on regarde le document, je crois que vous décrivez très bien le problème. C'est manageable par une diminution de doses, mais sur le long terme qu'en est-il ? Cela fait partie des choses qu'il faut poursuivre et continuer à surveiller, je pense.

Il y a un élément qui me paraît assez important, vis-à-vis notamment de la rareté, mais également de l'absence d'alternative thérapeutique. C'est que l'activité antitumorale du médicament est observée à toutes doses, dans la phase 1. C'est assez remarquable de voir que la dose recommandée est de 300, soit, mais la réduction de doses, ou les patients traités dans la phase d'escalade de dose, ne semblent pas avoir une efficacité du traitement, si l'on en juge par la réponse ou par la progression, qui soit tellement différente de la dose recommandée. C'est certainement un élément important.

Je partageais cela avec mes collègues cliniciens qui travaillent plus particulièrement sur ces formes particulières de GIST. C'est une observation de routine, mais qui justifie une maîtrise dans un centre de référence, et la réduction de doses autorise le traitement au long cours pour la majorité des patients, ce que l'on voit d'ailleurs sur les courbes de survie du Lancet Oncology du mois de septembre.

M. le Président.- Étienne Langliné évoque une inhibition de PDGF alpha probable qui générerait un déficit d'activation plaquettaire.

M. le P^r BLAY.- Oui, mais c'est quelque chose qui est partagé par tous les autres inhibiteurs de tyrosine kinase de cette classe, notamment imatinib, sunitinib, regorafenib, et même le ripretinib, qui est plus récent, et nous n'avons pas ces hémorragies cérébrales.

M. le Président.- Ok.

M. le P^r CLANET.- Il me semble que dans l'EPAR, quand ils font l'étude pharmacologique, il y a une puissance vraiment considérable par rapport aux autres.

M. le P^r BLAY.- Oui, l'IC50 est un logarithme en dessous sur PDGF récepteur alpha, effectivement.

M. le P^r BIGARD.- Il n'y a pas d'hémorragies digestives, par exemple. Il n'y a pas d'augmentation des hémorragies digestives, ce qui est quand même fréquemment le cas quand il y a une thrombopénie ou une thrombopathie.

M. le D^r LENGLINE.- Le passage de la barrière n'est peut-être pas le même en fonction des inhibiteurs, aussi.

M. le Président.- Oui, peut-être.

M. le P^r BLAY.- Les métastases cérébrales sont assez rares dans cette pathologie, que ce soit le D842V ou les autres GIST. Elles sont assez rares et tellement peu documentées que je crois qu'il est difficile de faire des commentaires, mais globalement, le contrôle de métastases cérébrales a pu être obtenu par d'autres inhibiteurs dans les quelques cas cliniques qui ont été rapportés.

M. le Président.- Peut-être que notre chef de projet a un commentaire à faire là-dessus.

Le Chef de Projet.- J'ai deux petites choses et une question. Les risques dont vous discutez sont clairement évalués par les évaluateurs AMM, et on retrouve cela dans le PGR. Vous n'avez rien dit, donc j'avais peut-être une question sur la toxicité cardiaque. Il n'y a pas eu d'étude faite pour voir l'impact. C'est un risque important potentiel. Êtes-vous inquiets ?

J'ai une autre question. Vous évoquiez le fait que les patients qui sont inclus dans l'étude pivotale Navigator, en général, ont quand même reçu des traitements précédents. Ils sont donc avancés dans la prise en charge. C'est regrettable, mais c'est comme cela. Pour autant, probablement que ce médicament va devenir le standard pour les patients. Ce seront donc des patients naïfs. Est-ce que cela pose la question de l'efficacité chez ces patients ? J'imagine que non. Effectivement, je présume que cela pose la question du traitement au long cours.

M. le P^r BLAY.- Sur la toxicité cardiaque, les données qui sont présentées n'indiquent pas de notes particulières. Je dirais que l'on est dans une situation habituelle vu le positionnement de ces malades. Dans les lignes de traitement antérieures qu'ils ont reçues, ils ont reçu souvent sunitinib et regorafenib, et d'autres inhibiteurs de VGFR2, qui sont des médicaments connus pour avoir un impact, parfois même des cytotoxiques.

Oui, vous avez raison, je pense que si le médicament est disponible, il passera assez naturellement en première ligne thérapeutique chez les patients non prétraités. Je crois que

cela ne change pas grand-chose. En fait, on décale de deux mois puisque, comme vous l'avez vu, la survie sans progression des patients traités par imatinib est voisine de deux mois. En fait, on décale juste de deux mois pour des patients qui, au fond, sont assez peu prétraités. Probablement qu'on n'essaiera plus jamais sunitinib et regorafenib chez ces patients, et c'est à mon avis une très bonne chose, à la fois sur le plan de la tolérance de ces médicaments et sur l'absence totale d'efficacité.

M. le P^r BIGARD.- La moitié des patients avaient reçu une seule ligne avant, et 13 % n'avaient pas reçu de médicament.

M. le P^r BLAY.- Oui, parce que l'étude est arrivée sur un moment où on avait pris connaissance de cette absence d'efficacité des traitements. C'est paradoxal de faire des phases sur des patients non prétraités, mais la documentation de l'absence d'efficacité chez ces patients était déjà assez nettement affirmée. D'ailleurs, dans les recommandations de pratiques cliniques, il était dit que l'on pouvait faire des traitements expérimentaux pour ces patients dès les recommandations pratiques cliniques de 2016.

M. le Président.- Ok. Nous sommes un peu en retard, j'enchaîne sur les questions. Julien Péron ?

M. le D^r PERON.- Ma question portait sur les développements en cours, qui ont déjà été évoqués par Monsieur Bigard. Ma question est la suivante. Pour renforcer l'évaluation de l'efficacité, y a-t-il un plan en dehors de l'essai randomisé, dont j'ai compris qu'il y aurait peu de patients concernés correspondant à la population visée ? Y a-t-il d'autres plans de développement, que ce soit dans d'autres indications de type préopératoire ou post-opératoire, ou des études observationnelles ? Y a-t-il un plan pour essayer de fournir plus de données sur l'efficacité du traitement ?

M. le P^r BLAY.- À ma connaissance, non, il n'y a pas d'étude prospective programmée par le laboratoire. Il y a une étude randomisée qui a été interrompue, parce que les patients qui n'étaient pas porteurs de cette mutation avaient un bénéfice supérieur de regorafenib. L'étude n'a pas obtenu son objectif primaire, comme cela est partagé dans les documents qui nous ont été donnés.

Par contre, et là je prends une casquette qui est autre, qui est celle de responsable du centre de référence qui s'appelle l'ERN-EURACAN, le centre des cancers rares solides de l'adulte, au niveau de la Commission européenne. Il nous a été demandé de construire un registre des patients traités avec des cancers ultra-rares, et c'est le cas ici, pour le suivi de thérapies nouvelles, et c'est le cas ici. Ils en font donc partie et ils nous ont sollicités dans le cadre.

M. le D^r PERON.- D'accord. Cela veut dire qu'il y aura un registre européen de tous les patients recevant ce traitement.

M. le P^r BLAY.- C'est ce que nous prévoyons. Il n'est pas en place actuellement, mais c'est exactement ce que nous prévoyons, tout à fait.

M. le Président.- Merci. Patrick Dufour ?

M. le P^r DUFOUR.- Merci pour tous ces exposés extrêmement clairs. J'avais une question. Jean-Yves Blay a dit tout à l'heure que dans les mutations sur PDGF, 60 % étaient sur cette mutation D842V. J'en déduis donc qu'il y en a 40 % qui ne sont pas avec cette mutation. Quel est le traitement pour ces patients, actuellement ? Cela représente évidemment un chiffre minime. Est-ce qu'ils répondent éventuellement à ce traitement, ou est-ce que nous ne le savons pas du tout ?

M. le P^r BLAY.- Ils répondent comme les D842V à ce traitement, mais pour des raisons d'ailleurs pas très claires pour moi sur le plan de la biochimie structurale, ces patients semblent répondre un peu moins mal aux inhibiteurs de tyrosine kinase classiques que sont l'imatinib, le sunitinib et le regorafenib. Je pense qu'on peut dire que le D842V est la forme connue pour être ultra résistante à ces trois inhibiteurs.

Les autres mutations sur l'Exon 18 de PDGF récepteur alpha, y compris celles qui comprennent des délétions entre le codon 842 et 846, qui sont les moins rares des autres, 40 %, ne semblent pas complètement insensibles à l'imatinib. On parle bien sûr de données rétrospectives qui n'ont rien à voir avec une étude prospective. La rareté des patients empêche les choses, mais pour aller jusqu'au bout de cette question, les autorités américaines ont autorisé le médicament avapritinib dans toutes les mutations de l'Exon 18 de PDGF récepteur alpha, quelle que soit la nature de la mutation.

M. le P^r DUFOUR.- J'ai une deuxième question sur l'étude comparative Voyager. D'abord, je n'ai pas compris si elle était arrêtée ou pas.

M. le P^r BLAY.- Elle est arrêtée. Elle est close au recrutement. L'analyse a conclu qu'elle avait échoué à son objectif primaire.

M. le P^r DUFOUR.- Sinon, dans cette situation, le bras comparateur serait plutôt du best supportive care, non ?

M. le P^r BLAY.- L'étude Voyager était destinée à positionner le médicament en troisième ligne après le sunitinib, et donc à le comparer au regorafenib, avec l'idée assez simple que comme l'avapritinib bloque les mutations de résistance qui sont responsables des problèmes post-sunitinib, on aurait un effet supérieur. Ce n'est pas ce qui a été observé, puisque regorafenib garde un léger avantage.

C'est une analyse très personnelle, mais quoi qu'en dise le laboratoire, l'avapritinib n'est pas dénué d'activité sur ces patients en troisième ligne thérapeutique et même probablement en quatrième ligne thérapeutique. Simplement, ils ne veulent plus le développer là-dedans et c'est leur choix.

Ce qui est remarquable, et que j'ai d'ailleurs découvert dans les documents qui m'ont été transmis puisque cela n'avait pas été communiqué de manière aussi précise dans les communiqués de presse et qu'il n'y a pas encore de publication, c'est que l'on a un effet vraiment très dichotomique avec D842V, où regorafenib paraît peu actif, et c'est d'ailleurs la meilleure source d'information que l'on ait sur l'activité de regorafenib dans cette sous-population. Elle n'est pas publiée, mais à mon sens c'est la meilleure source. Avapritinib est

supérieur à regorafenib dans la population que nous discutons aujourd'hui, alors qu'il est assez nettement inférieur à regorafenib dans l'autre population, avec tous les autres patients.

M. le Président.- Merci. Patrick ?

M. le P^r NIAUDET.- J'ai lu un papier de Jeffrey Morgan qui parle de la iatrogénicité et qui dit qu'il faut une contraception non seulement chez les femmes, mais également chez les femmes dont le partenaire mâle reçoit un traitement. Est-ce ce que vous recommandez aussi ?

M. le P^r BLAY.- Oui, c'est ce que nous faisons tout le temps, maintenant. Pour ces inhibiteurs de tyrosine kinase pour des récepteurs qui sont importants dans l'implantation et le développement précoce de l'embryon, nous recommandons une double contraception.

M. le P^r NIAUDET.- Oui, mais dans les RCP, ce n'est pas noté. Ils parlent des femmes, mais pas des femmes dont le partenaire mâle reçoit un traitement.

M. le P^r BLAY.- Oui, mais pour le coup c'est quelque chose que l'on recommande de toute façon en routine clinique, même si ce n'est pas dans le résumé des caractéristiques du produit.

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce que cela ne vaut pas le coup de le signaler ?

M. le P^r BLAY.- Je pense que sur le plan scientifique et en toute rigueur, la documentation manque un peu sur le fait que la double contraception est utile par rapport à la simple contraception, mais cela fait effectivement partie des choses que nous recommandons à peu près systématiquement, encore une fois en routine, indépendamment des études cliniques.

M. le P^r NIAUDET.- D'accord.

M. le Président.- Merci. François Gueyffier ?

M. le P^r GUEYFFIER.- La problématique de ces comparaisons historiques est aiguë et risque de venir de plus en plus souvent. Là, dans le dossier, nous avons des analyses qui montrent 26 mois de survie sur 22 patients, avec 3 patients qui modifient assez drastiquement l'estimation de la survie. Jean-Yves, tu nous as parlé de 12 mois de survie sur des patients similaires. Cela pose le problème de l'ensemble des comparateurs historiques possibles.

On a l'impression que le laboratoire n'a pas fait l'effort de rassembler toutes les cohortes de comparaison historique possibles. Du coup, on se pose la question de savoir s'ils n'ont pas choisi celles qui les arrangeaient. C'est un procès d'intention un peu facile, mais ne pourrions-nous pas déjà imaginer qu'il y ait des coopérations internationales qui fassent que dans cette problématique majeure et qui risque de se reproduire, il y ait des collaborations internationales qui établissent des groupes de comparaison bien documentés et qui soient systématiquement « offertes » aux laboratoires quand ils en ont besoin pour faire ce type de comparaison ? Je crois que c'est un enjeu vraiment majeur.

M. le P^r BLAY.- La réponse, c'est qu'effectivement, on doit pouvoir fournir ce type de choses. Ce n'est pas organisé actuellement. Sans faire trop « cocorico », je crois d'ailleurs que la France dispose, à travers ses réseaux de cancers rares, d'outils majeurs qui permettent d'informer de cela. Nous sommes d'ailleurs assez régulièrement sollicités.

Pour autant, tu abordes une question que nous n'avons pas abordée, qui est une zone mal connue scientifiquement et en toute rigueur de l'évolution de cette maladie. Nous avons tous observé que les D842V métastatiques histologiquement documentés ont parfois une évolution assez indolente, un peu comme la tumeur d'origine, probablement parce qu'il y a des événements secondaires dans l'oncogénèse et dans l'acquisition de mutations secondaires, que l'on ne connaît d'ailleurs pas et qui expliquent cette relative indolence qui n'a pas été nécessaire pour un certain nombre de tumeurs. Nous savons cela.

Dans l'étude qui a été présentée dans le dossier Cassier premier auteur de 2012, et que nous avons faite avec d'autres pays européens, on avait spécifiquement demandé d'éviter les patients avec des maladies indolentes et de prendre des patients qui étaient authentiquement progressifs. Si on prend tous les patients, il est vraisemblable que l'on soit un peu mieux que les 12 mois qui sont décrits dans le papier de Cassier, mais reconnaître ces patients est à peu près impossible.

Un des éléments pour lesquels il faut que ces patients soient suivis dans des centres de référence, c'est une approche pragmatique qui nous conduira à ne pas nécessairement démarrer tout de suite le traitement ou à proposer une chirurgie d'exérèse des métastases pour quelques patients qui sont dans ce cadre. Le problème de fond, c'est que même ce que je dis là est débattu au sein de la communauté des experts du GIST au niveau mondial. Est-ce qu'on a effectivement une population de patients réellement indolente ? Je crois qu'en dépit de tous les efforts rassemblés au niveau du globe, la réponse est telle qu'il est très difficile de répondre formellement à cette question. En tout cas, rassembler 200 patients avec une histoire naturelle qui nous permettrait de répondre à cette question est hors de portée actuellement, et sera d'ailleurs désormais hors de portée avec l'avapritinib disponible dans de nombreux pays du monde.

M. le Président.- Nous prenons une dernière question de Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour. Ma question était exactement la même que celle de Françoise Gueyffier. C'est le cas classique d'une phase 1 qui semble miraculeuse dans des tumeurs hyper rares, sans contrôle direct. Je repose la question. Est-ce que les patients ne sont pas pour la plupart indolents ? Comment peut-on savoir si la PFS a un impact réel sur l'évolution in fine de cette maladie ?

M. le P^r BLAY.- La comparaison ne peut être qu'historique avec des patients authentiquement progressifs, donc nous revenons à la question des papiers rétrospectifs, dont celui de Cassier et collaborateurs. Il y en a d'ailleurs eu d'autres après que j'ai oublié de citer, mais ils sont dans les documents. Ces patients décrits dans le dossier ont été inclus dans les phases 1, mais les patients qui ont un D842V d'avant la période avapritinib ou même ripretinib ont un pronostic unanimement reconnu comme vraiment mauvais.

À deux ou trois ans, les chiffres qui sont décrits, en comparaison indirecte et avec toutes les limites que nous avons déjà mentionnées, sont très différents de ceux que l'on obtient avec des inhibiteurs de première génération. En toute rigueur, je crois qu'un essai randomisé serait idéal. La réponse est partiellement fournie par Voyager, mais partiellement seulement. C'est le seul élément de réponse que l'on peut ajouter à ce débat.

M. le Président.- Ok. Merci beaucoup, Messieurs. La suite de la discussion se passe sans vous parce que nous allons voter le SMR et l'ASMR. En tout cas, nous vous remercions beaucoup pour la pertinence de vos propos et la réponse à toutes nos questions. Bonne journée.

M. le Pr BLAY.- Au revoir.

(M. le Professeur Blay et M. le Professeur Bigard quittent la séance.)

M. le Président.- C'est un dossier un peu atypique quand même. C'est un produit qui manifestement est efficace sur une maladie très rare, avec beaucoup d'effets secondaires. La méthodologie est quand même un peu incomplète. Il y a eu une AMM conditionnelle et il y a une étude de phase 3 prévue.

Le Bureau, qui s'est réuni hier, proposait un SMR important mais conditionnel. Ce n'est pas fréquent, mais il nous semble qu'ici cela s'y prête assez bien en attendant que ce soir réévalué dans un délai que nous avons fixé entre trois et cinq ans, sur la base des données de registre, comme nous le souhaitons pour beaucoup de maladies rares. Ça serait donc un SMR important conditionnel et une ASMR V, qui de fait serait conditionnelle elle aussi. Je ne sais pas si cette proposition convient notamment à Hugues, qui est notre expert.

M. le Dr BLONDON.- Comme vous l'avez vu dans mon rapport, effectivement c'est l'une des options qui paraissent raisonnables. C'est sûr que ce traitement représente un espoir pour les patients et que les résultats, qui sont préliminaires, paraissent unanimement reconnus par les experts comme étant très encourageants, mais c'est au prix d'une toxicité majeure et de vraies interrogations sur la qualité de vie des patients qui vont être traités. Cette proposition me convient tout à fait.

M. le Président.- Ok. Il y a quelques petits échanges sur l'ATU, Mathilde.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En effet, ce médicament a bénéficié d'une ATU initialement nominative puis de cohorte, sur laquelle nous n'avons pas de données en sachant que l'ATU de cohorte est assez récente puisqu'elle date du 21 septembre 2020. Nous sommes donc dans le cas où il n'y a aucune donnée.

M. le Président.- D'accord. Serge ?

M. le Dr KOUZAN.- Je me demandais si, plutôt qu'un SMR important, nous ne pourrions pas mettre un SMR modéré, compte tenu de toutes les incertitudes, ou alors mentionner que le rapport efficacité/tolérance est faible ou modéré. Il y a quand même beaucoup d'incertitudes et je ne suis pas sûr que les patients bénéficient réellement de ce traitement compte tenu de leur indolence, qui a été finalement évoquée par les experts.

M. le Président.- Je te trouve péjoratif, mais je ne sais pas.

M. le Dr PERON.- Je ne connais pas bien la pathologie personnellement, mais Jean-Yves Blay a parlé de quelques patients qui pourraient être indolents en ajoutant que ce n'était pas sûr dans la communauté, mais que c'était une population unanimement reconnue de très mauvais pronostic et résistante à toutes les thérapeutiques.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il a même dit que les indolents étaient très rares.

M. le D^r PERON.- Il a dit que ce n'était même pas sûr qu'il y en ait et que tout le monde n'était pas d'accord.

M. le D^r KOUZAN.- D'accord.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis un peu d'accord avec Julien. Il n'y a pas de traitement efficace dans cette situation. Nous avons quand même un taux d'efficacité extrêmement important, donc je trouve que le SMR important conditionnel est justifié. En revanche, l'ASMR V me semble un peu sévère, parce que quand même, c'est mieux que rien.

M. le D^r PERON.- J'allais faire exactement le même commentaire. Si jamais on considère que le standard est « rien », il y a quand même des données d'efficacité impressionnantes, en termes de taux de réponse.

M. le Président.- Mathilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est vrai que dans votre doctrine, vous aviez abordé cette question de savoir quoi faire sur l'ASMR quand il y a un SMR conditionnel. Encore une fois, l'impact de l'ASMR est la qualification avec certitude de l'apport du médicament. C'est pour cela que vous étiez partis sur des ASMR de niveau V.

Je vous rappelle la doctrine sur l'appréciation de l'évaluation en situation d'incertitude forte. Vous pouvez attribuer un SMR conditionnel dans les situations où l'absence de remboursement au regard de données préliminaires est susceptible d'entraîner une perte de chance pour le patient, donc quand la maladie est grave, quand le besoin médical est non couvert, et dans le cas où il n'y a pas de comparateur, ce qui est le cas, et quand les données initiales présagent d'un intérêt clinique pour le patient et quand le plan de développement permet de lever les incertitudes à court terme, soit sur la base d'études cliniques, soit sur la base d'études en vie réelle. Là, on comprend qu'il y a en fait les deux, puisqu'il y a une phase 3 en cours et des initiatives de registres, à la fois internationaux et français. Du coup, ce SMR pourrait être réévalué au délai que vous souhaitez sur la base des données attendues.

M. le Président.- Oui, mais là c'est l'ASMR V qui les ennuie. C'est assez cohérent avec le caractère conditionnel du SMR, je suis d'accord, mais c'est vrai que par rapport à l'existant et par rapport à l'absence totale de comparateur pertinent, c'est discutable.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Quand vous vous placez de façon globale sur l'intérêt de l'ASMR, vous attribuez évidemment l'intérêt de l'ASMR sur des données. Par exemple, la difficulté de l'ASMR IV est qu'il n'y a pas deux cases. Il n'y a pas une ASMR IV parce que c'est du recours, qu'il n'y a pas de données et qu'on le prend un peu en conditionnel d'une part et une ASMR IV parce qu'il y a de bonnes données robustes, par exemple sur la survie globale d'autre part.

Vous n'avez pas la possibilité de nuancer cela. Vous avez eu une présentation du CEPS qui a été très bien expliquée, et je vous rappelle que derrière, l'impact de l'ASMR IV est le prix, dans un contexte où la comparaison indirecte qui vous est fournie ne vous permet pas de conclure, puisqu'elle n'avait aucune hypothèse statistique. C'était une comparaison intéressante, mais qui ne vous permet absolument pas de positionner le médicament par rapport aux autres.

Vous n'avez pas de preuve, en fait. C'est un peu la différence. La conséquence du SMR est le patient, son accès au médicament. La conséquence de l'ASMR est le prix. C'est un peu la nuance qu'il y a aujourd'hui dans votre doctrine.

M. le Président.- Oui, c'est vrai. Ce n'est donc pas logique de mettre cela avec du conditionnel. C'est ce que tu veux dire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En tout cas, vous aviez estimé en 2018 que ce ne l'était pas. Il faudra peut-être revenir dessus, mais aujourd'hui c'est cela.

M. le Président.- Hugues a un commentaire.

M. le D^r BLONDON.- J'ai un commentaire quand même sur l'absence complète de comparateur et l'absence complète d'efficacité de l'imatinib, qui a été mise en avant par les experts notamment sur les données de l'étude Cassier.

Toutefois, dans l'EPAR est citée une étude plus récente, une étude de 2017 de Farag, qui rapporte quand même des réponses objectives avec l'imatinib. Cela nuance un peu le fait qu'il n'y ait absolument pas de comparateur. Il y a 12 % de réponses objectives dans l'étude de Farag, contre 0 % dans l'étude de Cassier.

L'autre point, c'est qu'il y a quand même des stabilisations de la maladie sous imatinib, et il est suggéré dans les GIST que le facteur corrélé à la survie est la progression, et que finalement, les données de survie chez les patients qui sont stables ou en réponse sont à peu près équivalentes. Cela nuance donc un peu le fait qu'il n'y ait pas du tout de comparateur. Moi, cela me gêne un peu de dire qu'il n'y a pas du tout de comparateur.

M. le Président.- Ce que tu dis est important, parce que ce n'est quand même pas ce que j'ai retenu des experts externes, qui ont vraiment coupé le cou à tous les autres. En tout cas, je l'ai compris comme cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sur la notion de comparateur cliniquement pertinent au sens de la définition que vous en avez, c'est-à-dire un médicament avec une AMM ou des recommandations qui le portent et des données robustes, c'est un peu limite pour considérer qu'il y a des SCR avec l'imatinib sur la base de ces données. C'est-à-dire qu'il y a un comparateur en pratique, mais de là à le retenir comme un comparateur cliniquement pertinent, c'est peut-être à voir. En tout cas, aujourd'hui, dans le DP nous ne l'avons pas retenu.

M. le D^r BLONDON.- C'est tout à fait discutable, mais dans le Thésaurus national de cancérologie digestive dont la dernière recommandation date de 2019 et dont Monsieur Blay est signataire, l'imatinib reste effectivement recommandé en première intention faute de mieux dans le cadre de cette mutation rare de PDGFRA.

M. le D^r PERON.- C'est d'ailleurs ce qu'il a dit.

M. le Président.- Ok. Jean-Christophe, voulais-tu commenter ?

M. le P^r MERCIER.- Oui. J'étais très impressionné par la qualité de savoir de cet expert de Lyon dont je viens d'oublier le nom.

M. le Président.- Jean-Yves Blay.

M. le P^r MERCIER.- Voilà. Quelque part, ses recommandations sont les suivantes. Il faut que je les relise.

L'avapritinib démontre une activité antitumorale sans équivalent sur cette population de patients porteurs d'un GIST équipé de la mutation D842V. Cette efficacité sans équivalent disponible pour cette pathologie est obtenue au prix d'effets secondaires classiques des inhibiteurs, mais avec une toxicité spécifique. Bref, je pense qu'on ne peut pas écarter le SMR important. Reste à fixer le niveau d'ASMR. Un niveau III paraît très fort par rapport aux incertitudes. Maintenant, un niveau V me paraît insuffisant. Je mettrais bien la limite à IV, mais c'est ma façon de raisonner et peut-être qu'elle n'est pas partagée par les autres.

M. le Président.- J'ai envie de dire que le raisonnement en SMR est un peu différent de notre habitude, bien sûr pas dans l'absolu, mais même si je n'étais pas dans vos discussions sur la doctrine, je comprends qu'on ne lie pas une ASMR autre que V avec un SMR conditionnel.

M. le P^r MERCIER.- Je suis d'accord, mais le SMR doit-il vraiment être conditionnel, dans ce cas précis ?

M. le Président.- Oui, je crois.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, avec une phase 1, Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- D'accord. Bon, moi j'étais plus en faveur d'une réévaluation prochaine classique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela n'empêche pas.

M. le P^r MERCIER.- J'entends vos arguments.

M. le Président.- Il y a beaucoup de commentaires. Patrick, tu as baissé la main ?

M. le P^r DUFOUR.- Oui, j'avais baissé la main, parce que le problème d'attendre une étude randomisée, c'est que vu les faibles effectifs je pense que nous n'en aurons jamais. C'est ce qui a été dit plusieurs fois. Ce qui sera intéressant c'est le registre, mais cela ne va pas répondre à la robustesse des choses. C'est pour cela que cela me gêne de mettre un niveau V, même si la doctrine dit qu'il faut mettre V. Nous ne sommes pas obligés de suivre la doctrine. C'est quand même mieux que le reste. Franchement, je ne comprends pas bien cette histoire de V.

M. le Président.- Nous pourrions le remonter après.

M. le D^r BLONDON.- Le niveau V qui avait été décidé à l'époque, c'était parce que l'incertitude des données sur des données précoces qui amène à la conditionnalité de notre évaluation fait qu'on ne peut pas vraiment évaluer en toute formalité le bénéfice rendu par ce médicament,

même si on sent qu'il est intéressant, même s'il n'y a pas d'alternative. Nous n'avions pas de données fiables et suffisamment solides pour bien quantifier l'apport de ce médicament, même si nous voulons lui laisser sa chance.

M. le D^r PERON.- En fait, la problématique, c'est que ce ne sont pas des données précoces dans un plan de développement où il va y avoir la phase 3 dans deux ans. Ce sont des données précoces parce que la maladie est tellement rare que nous n'aurons probablement pas beaucoup mieux. Il y aura un registre qui ira confirmer ou infirmer les résultats en termes de réponse objective, mais nous n'aurons pas de comparateur non plus.

M. le D^r BLONDON.- Sur une maladie rare, un registre qui montre une évolution historique qui change complètement, c'est suffisant pour que nous puissions quantifier ensuite. Tu vois ce que je veux dire ? Nous n'avons pas forcément besoin de données comparatives sur des maladies rares. Le fait que l'histoire naturelle de la maladie va en être bouleversée par ce nouveau traitement va ensuite nous permettre de quantifier et de dire « oui, c'est une révolution thérapeutique parce que les malades ne meurent plus et que tout va bien », ou l'inverse.

M. le Président.- Je suis assez d'accord aussi.

M. le D^r PERON.- Ce registre va commencer maintenant. Ce ne sera pas un avant/après.

M. le Président.- Oui, c'est vrai. Il y avait un commentaire de notre chef de projet.

Le Chef de Projet.- c'était pour rappeler que c'était un sous-groupe d'une étude de phase 1. Il n'y a pas de groupe contrôle. C'est une comparaison historique post-hoc. Par ailleurs, il y a beaucoup d'études attendues. Il y a les résultats de l'étude Voyager contre regorafenib, dont les résultats officiels analysés par l'EMA sont attendus pour juin 2021. Il y a également une étude ouverte de phase 1 à un seul bras, qui apportera des informations complémentaires et qui est prévue pour décembre 2021. Il y a également une étude observationnelle de sécurité, d'emploi et d'efficacité attendue pour décembre 2027, et surtout, il y a le registre de patients évoqué par le Professeur Blay, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité chez tous les patients qui recevront ce traitement. Ces données seront quand même importantes pour peut-être mieux apprécier le rapport bénéfice/risque de ce médicament.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si nous n'avions pas le SMR conditionnel, je pense qu'au vu des données nous ne prendrions pas ce médicament.

M. le Président.- C'est possible. Je suis désolé, nous avons un retard colossal. Nous avons plus d'une demi-heure de retard. Je crains d'être un peu obligé de faire du tri dans les questions. Jean-Pierre ?

M. le D^r THIERRY.- J'ai tout mis dans mes commentaires. J'étais inquieté par la sélection des patients, l'attrition et l'absence de données de qualité de vie, donc je dirais que c'est la poursuite de l'étude clinique qui est en jeu, même si nous comprenons qu'elle reste non contrôlée. Le problème est que je ne connais pas le prix potentiel de ce médicament, mais je comprends la doctrine ASMR V, qui permet la poursuite de l'ATU ou du post-ATU, avec un

effort demandé à l'industriel s'il veut miser sur une valorisation à terme sur des données objectives qui, je l'espère, conforteront la qualité de ce produit pour les patients sélectionnés.

M. le Président.- Je suis d'accord. Nous pouvons peut-être raccourcir le délai que j'avais initialement proposé et qui était de trois à cinq ans. Nous pouvons peut-être mettre plus court. Nous allons voir, mais c'est une possibilité. François, tu avais plusieurs commentaires.

M. le P^r GUEYFFIER.- Oui, mais rien de plus que des commentaires.

M. le Président.- D'accord. Serge dit « pourquoi pas un IV conditionnel ? ». Cela rejoint les autres questions. Oui, pourquoi pas ? Je propose que nous passions au vote, si vous en êtes d'accord, parce que nous avons vraiment beaucoup de retard. J'essaie de lire tous vos commentaires. « La discussion des prix est marginale. » Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce n'est pas du tout ce qu'a dit le CEPS. Ce n'est pas marginal.

M. le P^r GUILLOT.- Ce n'est pas ce que j'ai retenu de l'intervention de Jean-Patrick l'autre jour.

M. le Président.- Cela ne doit pas entrer dans nos débats.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Totalement.

M. le P^r GUILLOT.- Oui, mais alors il ne fallait pas en parler du tout, je suis désolé.

M. le Président.- Je n'en ai pas parlé.

M. le P^r GUILLOT.- Non, mais à partir du moment où Mathilde en parle, mon interprétation de ce que j'ai entendu de ce qu'a dit Jean-Patrick Sales n'est pas la même que Mathilde. C'est tout.

M. le Président.- Bref. Je propose que nous passions au vote en proposant malgré tout ce que le Bureau avait proposé, c'est-à-dire un SMR conditionnel avec une révision.

Au vu de tout ce qu'il se passe, de tout ce qu'a dit Patrick et de tout ce qui a été exprimé par plusieurs personnes, je suis d'accord pour une réévaluation plus rapide. Cela pourrait être une réévaluation à deux ans et malgré tout une ASMR V, mais le vote pourra être différent. Nous n'avons pas parlé d'ISP, mais je pense que nous ne sommes pas dans le cadre d'un ISP. Nous n'avons pas assez de données, donc pas d'ISP, je pense.

M. le D^r BLONDON.- D'ailleurs, je pense qu'ils ne le demandent pas.

M. le Président.- Non, mais même quand ils ne le demandent pas, souvent nous en discutons. Je pense qu'il est bien que nous prenions cette habitude, même dans les pathologies rares, mais je crois que là nous n'avons pas de données assez robustes pour pouvoir attribuer un ISP. Mathilde, es-tu d'accord pour que nous passions au vote sur cette base ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait. J'aurai juste une précision à faire après.

M^{me} le D^r DEGOS.- Faut-il préciser si le SMR est conditionnel ou pas ?

M. le Président.- Oui, vous dites si vous êtes d'accord pour le conditionnel.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour un SMR important conditionnel, 13 voix pour une ASMR de niveau V, 6 voix pour une ASMR de niveau IV.

Résultats du vote :

SMR important conditionnel : 19 voix.

ASMR de niveau V : 13 voix.

ASMR de niveau IV : 6 voix.

(La commission s'exprime en faveur d'un SMR conditionnel important et d'une ASMR de niveau V.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour la conditionnalité, pour que nous vous propositions une rédaction adaptée à vos échanges, ce serait donc :

- la réévaluation dans un délai maximal de trois ans sur la base d'un registre, et nous demandons à ce que le registre demandé par la CT soit celui qui a lieu dans le cadre des réflexions internationales et nationales pour ne pas ajouter un registre ;
- la phase 3, puisqu'il sera intéressant que vous regardiez ce qu'il se passe, notamment pour la tolérance ;
- les centres de référence et les avis RCP, comme nous le faisons habituellement.

Cela vous irait-il ?

M. le Président.- Moi, cela me va. Très bien, je propose que nous avançons et que nous passions à la suite. Nos experts attendent depuis un moment.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je voulais juste dire que pour le prix, dans les discussions, qui sont enregistrées, il est dit que nous sommes allés sur le prix parce que j'en avais parlé. Je voulais rappeler que j'en avais parlé pour contextualiser la doctrine, c'est-à-dire pour expliquer en quoi le SMR conditionnel vous avait amené à faire ce choix, et pas du tout pour l'évaluation de ce médicament-là.

M. le Président.- Oui, mais c'est vrai que dès que l'on parle de prix cela peut déraiper et il vaut mieux ne pas en parler.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, mais je voulais rappeler le contexte de l'évocation.

M. le Président.- Ok, très bien. Merci.