



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mars 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

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de dépôt pour ce dossier.

(Erwan HEYLEN, Dominique LE TERRIER, Alice MATHERON, Dr Olivier MIR entrent en séance.)

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Bonjour. Nous accueillons le laboratoire Blueprint pour une audition concernant le produit AYVAKYT. On va d'abord demander au chef de projet de nous présenter rapidement le dossier, puis vous aurez un quart d'heure pour présenter des diapos, un quart d'heure de discussion avec nous et ensuite nous procéderons au vote.

Chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit de la demande d'audition du laboratoire Blueprint pour la spécialité AYVAKYT. AYVAKYT est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques et qui sont porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes, ou PDGFRA.

Pour rappel, la commission a rendu le 3 février un avis favorable à la demande de prise en charge de ce médicament dans cette indication. Elle a rendu un service médical rendu important, mais conditionnel et donc elle a conditionné notamment le maintien du SMR important au résultat de la réévaluation d'AYVAKYT dans le délai maximum de trois ans, sur la base d'un certain nombre de résultats, dont une étude de phase III comparative qui est en cours actuellement et qui compare l'avapritinib, qui est le médicament d'AYVAKYT, au regorafenib, qui est un autre inhibiteur de tyrosine kinase, chez les patients atteints de GIST localement avancés non résécables ou métastatiques, mais également sur la base des résultats d'un registre exhaustif recensant tous les patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques, traités par avapritinib en France.

Pour rappel également, la commission a considéré qu'en l'état actuel des connaissances, AYVAKYT n'apportait pas d'ASMR dans la prise en charge des patients adultes, notamment au vu de la qualité peu robuste de la démonstration d'efficacité qui a été faite en termes de taux de réponse tumorale, mais basé sur des résultats dans un sous-groupe de patients issus d'une étude de phase I ouverte et non comparative, et sur une comparaison externe avec une cohorte historique, mais qui n'était pas prévue au protocole, donc une analyse post hoc. Également sur la base de l'absence d'évaluation de la qualité de vie, du profil de tolérance de l'avapritinib, avec des effets indésirables nombreux, dont des troubles spécifiques à la molécule, notamment des troubles neurologiques graves. Et enfin, compte tenu des incertitudes sur le maintien d'efficacité et de son effet sur le pronostic, ainsi que sur des incertitudes sur le profil de tolérance au long cours de l'avapritinib. Sachant que pour rappel, l'AMM est conditionnelle. Un certain nombre d'études, dont des études de tolérance, sont attendues.

La commission a considéré que ce médicament n'apportait pas d'ISP. Elle a considéré que c'était un médicament de première intention dans la stratégie thérapeutique des GIST non résécables ou métastatiques porteurs de cette mutation.

La population cible a été estimée à un maximum de 20 patients par an. La commission a émis plusieurs recommandations, dont notamment un encadrement particulier pour la prise

en charge. En raison de la complexité de la prise en charge de cette tumeur rare, la décision de prescription doit être évaluée pour chaque patient et prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives. Le traitement devra être mis en place et suivi par le centre de référence.

Et donc – ça, je ne le redis pas – la commission a conditionné son avis au résultat de diverses études que j'ai évoquées brièvement tout à l'heure et, de façon générale, toutes les études également qui étaient attendues dans le cadre de l'octroi conditionnel de l'AMM.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Merci. Vous avez la parole.

M^{me} MATHERON.- Bonjour à tous. Tout d'abord, nous tenons à vous remercier de nous donner l'opportunité de partager avec vous les données cliniques qui ont amené à l'AMM d'AYVAKYT, et également de partager l'expérience clinique du Docteur Olivier MIR, qui est oncologue à Gustave Roussy, qui a accepté d'être avec nous aujourd'hui. Je suis Alice MATHERON, je suis Directeur accès au marché chez Blueprint Medicines et je suis accompagnée de Erwan HEYLEN, qui est notre Directeur médical, et de notre Directeur général, Dominique LE TERRIER.

Pour revenir en quelques mots, mais cela vient d'être présenté par l'évaluateur, AYVAKYT, c'est un inhibiteur de tyrosine kinase qui a été spécifiquement développé pour inhiber une mutation du gène codant pour le récepteur à tyrosine kinase de type PDGFRA. Il a été montré une sélectivité très forte sans précédent de notre molécule pour cette mutation. C'est pourquoi aujourd'hui, elle est indiquée dans le traitement des patients adultes atteints de GIST non résécables ou métastatiques et porteurs spécifiquement de cette mutation D842V.

Notre molécule a obtenu le statut de médicament orphelin en 2017, puis par la suite, l'ANSM a accordé une ATU de cohorte à notre traitement du fait de l'absence d'alternative thérapeutique reconnue et également des résultats disponibles. Comme vous le voyez, la prescription est encadrée. Elle est encadrée puisque le médicament est limité à une prescription hospitalière et également limité à une prescription par des oncologues.

L'objet de notre audition aujourd'hui, nous sommes là sur deux points : pour la reconnaissance par la commission de la transparence d'un rapport bénéfice-risque établi comme important, comme cela a été considéré par les agences réglementaires, mais également pour obtenir une modification de l'ASMR qui a été proposée lors de la première évaluation, au vu de la taille d'effets importante sur des critères de mesure objective de notre traitement dans une pathologie où, je vous le rappelle, il n'existe pas d'alternative thérapeutique, comme la commission l'a reconnu lors de son évaluation. Nous allons pour cela nous appuyer sur l'expérience clinique du Docteur Olivier MIR, qui va prendre la parole dans quelques instants. Il a pu inclure un nombre relativement important de patients dans les essais cliniques, ce qui nous permettra d'apprendre de sa connaissance.

Nous considérons que l'absence de reconnaissance de l'amélioration du service médical rendu lors de la première évaluation ne reflète pas finalement l'apport de notre traitement pour cette population très spécifique de patients.

Je laisse la parole au Docteur MIR.

M. MIR.- Merci. L'idée est simplement de rappeler que le GIST est le type de sarcome le plus fréquent. Ce sont des tumeurs du tube digestif qui atteignent des gens qui ont aux alentours de 60 ans en médiane, à peu près la moitié qui sont d'emblée diagnostiqués à un stade avancé. On a une grande majorité, 85 % des GIST qui ont des mutations soit dans le gène KIT, soit dans PDGFRA, d'autres pouvant être causées par des mutations dans d'autres gènes. Il y a des formes assez indolentes, des GIST déficients en SDHB par exemple. Globalement, si l'on prend la proportion des GIST avec la mutation D842V, celle dont on parle ici, du gène PDGFRA, c'est 15 à 20 patients par an. C'est une petite proportion de l'ensemble des GIST diagnostiqués à un stade avancé.

Le stade avancé comme défini ici, c'est une maladie qui n'est pas résectable et/ou métastatique et à ce stade, il n'y a malheureusement pas de forme indolente. Ce sont des patients qui vont d'emblée avoir une maladie qui va nécessiter un traitement systémique. On sait qu'à ce stade-là, le fait d'avoir la mutation D842V, c'est un facteur pronostic qui est péjoratif. Ce sont des patients qui vivent beaucoup moins longtemps que ceux qui ont la mutation de KIT, pour lesquels on a trois traitements actifs : imatinib en première ligne, sunitinib en deuxième ligne, regorafenib en troisième ligne, sur une médiane de survie globale qui est aux alentours de six ans. Ceux qui ont la mutation D842V, les trois traitements ne fonctionnant pas, ont une médiane de survie globale qui est aux alentours de 14 mois. En fait, on les réévalue tous les trois ou quatre mois et la médiane de survie sans progression, c'est trois mois et demi. Je le répète, il n'y a pas de forme qui réponde au traitement qui était déjà commercialisé pour les GIST parce que ces traitements ne sont pas actifs, que ce soit in vitro ou in vivo, sur ce type de tumeurs, sur ce type de mutation.

Dans ces conditions, face à des maladies qui sont non résécables et métastatiques, l'objectif d'un traitement doit être de donner du temps et de donner de la qualité du temps. Et malheureusement, quand on a des traitements qui ne font que stabiliser ou ralentir la progression, mais que la maladie continue à progresser, ce qui est le cas avec l'imatinib et les autres traitements, on a chez les patients qui sont symptomatiques – parce que la maladie crée des douleurs abdominales, des troubles du transit et de nutrition, une cachexie – on n'a pas de qualité de vie, donc l'objectif n'est pas atteint. Il y a un besoin clinique qui n'est pas satisfait, et encore une fois, des symptômes qui sont très intenses à ce stade de la maladie, donc des patients très symptomatiques.

Effectivement, on avait la donnée que l'avapritinib était efficace sur ce sous-type de mutation. J'ai été investigateur de l'essai clinique de phase I qui avait deux parties, une partie classique d'escalade de dose. D'ailleurs, on n'a inclus que des patients atteints de GIST, donc ce n'est pas l'escalade de dose de la phase I d'un médicament en oncologie où l'on met les tumeurs solides tout-venant. Là, on avait vraiment un rationnel fort pour mettre des GIST. En fait, dès le deuxième palier de dose, on a observé une réponse chez le premier patient D842V qui a été inclus, qui n'était pas une réponse majeure. Dans mes souvenirs, c'était moins 36 %. On s'est dit qu'il se passait quelque chose.

Il y avait une deuxième phase à l'étude qui était prévue d'emblée. Encore une fois, c'était quelque chose qui était prévu par le protocole. Il y a une taille d'effectifs qui avait été dimensionnée pour mesurer la tolérance et l'efficacité du traitement, et avec une dose qui a

été choisie, qui était de 300 milligrammes par jour.

Il n'y a pas eu de partie randomisée dans cette étude. Pourquoi ? Parce que d'abord, on l'a dit et vous l'avez rappelé, il n'y a donc pas de traitements actifs dans ce sous-type GIST. On ne pouvait pas se comparer à l'imatinib ou à un autre inhibiteur multi kinase. C'est une maladie rare, on l'a dit, 15 à 20 patients par an. Donc faire un essai largement dimensionné avec de grands effectifs, cela aurait demandé dix ans. L'intérêt d'un bras placebo dans ce type de pathologie où, encore une fois, on est à un stade très symptomatique, c'est discuté par les investigateurs.

Quand on a inclus les dix premiers D842V et qu'on a eu dix réponses, on s'est dit que c'était un petit peu compliqué d'envisager dans un second temps un essai randomisé où il y a un mois de screening, même si l'on réévalue de façon très fréquente ; dans les essais randomisés contre placebo, souvent, on s'impose d'avoir une réévaluation par imagerie tous les mois. En fait, c'est un mois de screening, un mois de traitement par placebo. Il y a beaucoup de patients qui, après le mois de traitement par placebo, ne sont plus en état de recevoir un traitement systémique et éligibles pour un essai clinique. On l'a vu, moi, j'ai déjà fait des phases II randomisées dans les GIST métastatiques, où même quand on prévoyait un cross-over, on avait 40 % des patients – on avait fait une étude qui s'appelait PAZOGIST – qui n'étaient plus éligibles au cross-over à cause de la dégradation de l'état général pendant le temps qu'ils avaient passé sous placebo.

Les résultats que nous avons obtenus ont été une très grande satisfaction, puisque vous voyez le graphique en cascade d'eau qui est en haut à gauche, « *waterfall plot* » des Anglo-saxons. Moi, j'ai 20 ans de recul sur les inhibiteurs multikinase. J'ai connu l'imatinib quand on a commencé à le prescrire dans la phase II de l'ORTC en 2002. Donc oui, cela fait 19 ans. J'ai suivi le développement clinique de tous les inhibiteurs multikinase, même ceux qui sont réputés très efficaces dans un segment moléculaire très étroit. Il y a l'osimertinib dans le poumon EGFR muté ou l'alectinib dans le poumon ALK réarrangé. Nous n'avons jamais eu ce profil de réponse.

Globalement, quand on prend les patients – c'est ce qui est dans le tableau en bas à droite – traités à 300 ou 400 milligrammes, on a 95 % de taux de réponse, 100 % de taux de contrôle de la maladie. Il n'y a pas de patients dont la maladie progresse. Il y en a 0. Avant, on n'avait aucun traitement. Là, on a un traitement qui induit une réponse dans 95 % des cas. Et je rappelle que la définition de la réponse, c'est une régression des cibles d'au moins 30 %. Donc ce n'est pas une maladie indolente avec un médicament qui stabilise vaguement les choses, on a 95 patients qui ont une réponse à l'imagerie. Et très honnêtement, cliniquement, on le sait avant même de faire l'imagerie. Ce sont des patients qui auparavant, étaient symptomatiques et qui, là, n'ont plus mal, se remettent à manger. En 30 secondes, en début de consultation, on sait déjà ce qu'il se passe. C'est sans précédent en termes d'efficacité dans un essai clinique d'oncologie. Personnellement, je n'ai jamais vu cela.

En termes de paramètres liés au temps, la survie sans progression, lorsqu'on la regarde avec un suivi médian qui est de 26 mois, on est sur une médiane de survie sans progression qui est de 24 mois, avec la borne supérieure de l'intervalle de confiance qui n'est pas atteinte. Quasiment trois quarts des patients, 74 %, étaient toujours vivants au moment de cette analyse. Et une médiane de survie globale qui n'est pas atteinte. Ce qui est une bonne

nouvelle. C'est-à-dire que l'on a un peu plus de deux ans de recul, elle n'est pas atteinte. Ça, c'étaient les données que l'on a publiées. C'est Robin JONES qui a publié cela dans *l'European Journal of Cancer*. On avait fait l'analyse précédemment et cela a été publié en début d'année. On est en train de travailler sur l'actualisation de ces données. Aujourd'hui, on est à un peu moins de trois ans de suivi, je crois que c'est 33 mois. On n'a toujours pas atteint la médiane de survie globale. Je rappelle que ces patients, auparavant, vivaient un peu plus d'un an. Aujourd'hui, on est à quasiment trois ans de recul et on n'a pas atteint la médiane. Vraiment, il y a un impact chez ces patients. En tout cas en pratique clinique, cela crève les yeux.

Les effets indésirables les plus fréquents, c'est un copier-coller de l'imatinib, du GLIVEC, c'est-à-dire nausées, fatigue, anémie, c'est globalement, tout ce que l'on a avec le GLIVEC dans les GIST qui sont KIT mutés. Il y a une particularité qui sont les événements indésirables cognitifs, neurologiques et notamment cognitifs. Ces effets cognitifs, c'était 41 % des patients dans l'étude de phase I et dans l'étude de phase III, qui n'est pas dans les mêmes maladies. La phase III, ce sont les GIST avec des mutations de KIT, il y avait quelques PDGFRA, mais comme on l'a dit, ils sont plus rares. On était à 26 %. Donc ce sont les mêmes investigateurs des essais cliniques. Simplement, on a appris à évaluer et à gérer cette toxicité.

Comment on gère en pratique ? En fait, c'est par une interruption de dose. C'est-à-dire que quand le patient commence à nous dire qu'il a des effets cognitifs, aujourd'hui, on a des scores pour évaluer l'intensité de ces effets cognitifs. Quand on voit que cela commence à arriver à ce que l'on appelle un grade 2, c'est-à-dire que le patient, lorsqu'il est en âge d'avoir une activité professionnelle, n'est plus capable d'aller travailler parce qu'il y a des pertes de mémoire ou qu'il n'arrive pas à se concentrer, on interrompt le traitement en général 8 jours. Parfois, il en faut 15. On reprend au palier de dose en dessous et le problème est réglé. Globalement, l'immense majorité de ces effets indésirables cognitifs, c'est le grade 1. C'est compatible avec une vie quotidienne normale, la poursuite d'une activité professionnelle. Je crois qu'il y avait 7,5 %, quand on était en escalade de dose, qu'on montait à des doses très élevées, qui étaient de grade 3. C'est écrit ici : 11 % de grade supérieur à 2. L'essentiel, c'est du grade 1.

Par ailleurs, il y a eu dans l'escalade de dose, et notamment aux paliers de dose les plus élevés qui n'ont pas été retenus pour les doses ultérieures, des hémorragies intracérébrales, 1,6 % des patients. Et ça, c'est ce qu'on observe aussi avec d'autres inhibiteurs multikinase : le sunitinib et le regorafenib, qui sont enregistrés en deuxième ou troisième ligne pour les GIST KIT mutés.

Globalement, en termes de pratique, c'est relativement simple à gérer. Ce n'est pas forcément ce que traduisent les chiffres des essais cliniques, mais pour nous, c'est comme le GLIVEC avec en plus une évaluation de l'état cognitif pour s'il faut une interruption et éventuellement reprendre au palier de dose inférieur.

Au total, l'avapritinib, c'est le seul traitement disponible pour ces patients. Ce sont des patients auparavant qui étaient traités parce que les AMM imatinib, sunitinib, regorafenib ne sont pas contraintes par la recherche d'un statut mutationnel. Ils étaient traités de façon séquentielle par ces trois médicaments. D'ailleurs, beaucoup de patients qui sont dans

l'étude NAVIGATOR dont je vous ai montré les résultats, il y en avait 40 % qui avaient reçu au moins deux lignes auparavant, deux lignes inutiles, par ailleurs assez coûteuses. Aujourd'hui, on n'a rien à leur proposer, donc c'est avapritinib ou amour et soins palliatifs. On est content d'y avoir accès actuellement, c'est dans un contexte d'ATU, de cohorte.

J'attire tout de même votre attention sur le fait que c'est une prescription qui est limitée, c'est-à-dire que si on ne responsabilise pas les gens pour dire : « cherchez le statut mutationnel de la tumeur »... parce qu'aujourd'hui, il y a des plateformes de génomique partout en France. L'INCA a lancé cela en 2004 lorsqu'on utilisait les inhibiteurs de GFR dans tous les cancers du poumon, ça ne marchait pas. Dès lors qu'on a eu la responsabilisation du prescripteur en lui disant : « recherchez s'il y a une mutation de GFR et vous aurez le droit de prescrire pour de l'erlotinib », tous les gens s'y sont mis.

Le problème, c'est qu'actuellement, les gens ne vont pas rechercher systématiquement le statut mutationnel, parce que beaucoup de GIST sont traités par des oncologues digestifs qui sont en pratique libérale ou en centre hospitalier général et qui n'ont pas le réflexe, comme ils auraient dans le poumon, d'aller demander une recherche de mutation de GFR, ils n'ont pas le réflexe d'aller demander le statut mutationnel KIT ou PDGFR récepteurs alpha. Si on ne leur demande pas de faire cela, ils vont faire comme ils font d'habitude. C'est-à-dire que première ligne, GLIVEC pour tout le monde, imatinib. Deuxième ligne, sunitinib. Troisième ligne, regorafenib. Le patient perd trois lignes avec à chaque fois une progression de la maladie, une amplification des symptômes. Et s'il est encore éligible pour un traitement, ils vont nous l'adresser en demandant : « est-ce que vous n'avez pas un essai clinique ? » Et là, on va leur dire : « est-ce que finalement, vous n'avez pas cherché la mutation au départ ? » Cela aurait peut-être évité quelques désagréments et accessoirement, le coût qui va avec.

Encore une fois, c'est un test de routine, la recherche de la mutation de KIT PDGFRA. La médecine de précision, c'est la réalité en oncologie, et pas qu'en centre tertiaire. C'est partout en France. C'est fait partout. C'est disponible en 15 jours. Je pense que si l'on veut responsabiliser les prescripteurs et éviter qu'ils ne restent sur les mauvaises habitudes de faire imatinib, sunitinib, regorafenib, il faut que ce soit à eux de faire cette démarche.

M. HEYLEN. - Merci Docteur MIR. On a une étude de cohorte qui effectivement répond à un besoin, comme je l'ai souligné le Docteur MIR, qui succède d'ailleurs à l'ATU nominative dans laquelle il y a cinq patients inclus exposés au traitement au 1er janvier 2021. Précédemment, via l'ATU nominative, on vient de soumettre le premier rapport à l'ANSM, mais on n'a à ce jour aucun événement indésirable à apporter sur cette période et aucune réduction de dose des patients qui ont été enrôlés dans cette ATU de cohorte.

Les données attendues. Un premier rapport sera déposé mi 2021 à l'Europe sur les données de l'étude VOYAGER, notre étude de phase III arrêtée l'année dernière qui concerne une population très majoritairement différente de la population de l'AMM. Un second rapport sera déposé en toute fin d'année, concernant l'étude NAVIGATOR, cette fois-ci, données d'efficacité et de sécurité. Et un troisième point concerne la mise en place d'une étude opérationnelle pour les patients en première ligne. Ces trois premiers points vont répondre aux demandes explicites de l'Europe.

J'insisterai juste sur le dernier point qui est le registre français AVIATOR, qui est promu par le

centre Léon Bérard, avec la supervision du Docteur Mehdi BRAHMI. Ce registre se déroule en parallèle de l'ATU de cohorte et du post-ATU et permet de recueillir des données d'efficacité et de sécurité et de décrire la survie globale. Suite à votre demande, nous souhaitons prolonger ce registre post-commercialisation pour continuer à récolter de plus amples données.

Je passe la parole à Alice.

M^{me} MATHERON.- Et je vais donc conclure sur notre demande. Merci beaucoup. La difficulté à laquelle est confronté notre laboratoire aujourd'hui, c'est la nécessité de faire cohabiter un accès précoce rapide pour répondre aux besoins des patients et à la demande des cliniciens, et la mise à disposition en parallèle de données cliniques suffisamment matures pour des conclusions claires.

Nous comprenons donc la difficulté que vous avez pu avoir pour statuer sur ce produit et notre volonté est aujourd'hui vraiment de lever les incertitudes – ce qui est le cas, je l'espère – et nous engager à continuer à générer des données sur ce traitement. Nous avons pour cela besoin du support de la commission, puisqu'une ASMR V ne permettra probablement pas de finaliser le processus d'accès au marché. Il paraît clair après la démonstration du Docteur MIR, que l'apport d'AYVAKYT est significatif. La taille des faits en termes de réponse et de survie justifie d'une ASMR IV. Nous espérons qu'après notre présentation, les membres de la commission en conviendront. Je vous remercie de votre attention.

M^{me} DEGOS, la vice-présidente.- Très bien. Merci. J'insiste quand même sur le fait que dans la mesure où vous avez un SMR suffisant, la commercialisation du médicament est possible. On va passer la parole aux gens qui viennent vous poser des questions. Hugues BLONDON, pour commencer.

M. BLONDON, membre de la CT.- Bonjour à tous. Effectivement, comme cela a été rappelé, l'AYVAKYT dans cette sous-population de GIST avec la mutation PDGFRA D842V entraîne des taux de réponse extrêmement importants, ce qui a d'ailleurs conduit l'EMA à donner une AMM conditionnelle et la CT à accorder un SMR important conditionnel également sur des données de phase I, ce qui est quand même assez exceptionnel.

Toutefois, on sait également que malheureusement, les données de réponse obtenues dans les phases précoces ne se traduisent pas nécessairement en bénéfice clinique dans les phases ultérieures de développement. Notre difficulté à la CT a été d'évaluer le bénéfice réel pour le patient, notamment au regard des effets secondaires nouveaux, comme vous l'avez expliqué.

Parmi ces difficultés, il y en avait plusieurs qui tenaient au faible nombre de patients dans l'étude et l'on comprend bien pourquoi, au caractère non comparatif de l'étude et on comprend bien pourquoi, au caractère très hétérogène en termes de pronostic des patients, puisqu'il y avait des patients en première ligne, des patients en deuxième ligne et des patients en troisième ligne de traitement. Et enfin, à la durée de suivi, puisqu'à 30 mois, nous n'avons donc plus que sept patients dans l'étude, donc on peut regarder les résultats encore significatifs de patients dans l'étude. À cette date, il y a dix décès, donc un quart des patients, 50 % des patients qui sont en reprogression, un tiers des patients qui ont arrêté le

traitement et neuf patients sur dix qui ont dû interrompre le traitement à un moment donné. Ça, ce sont les données un peu objectives que nous avons pour faire notre évaluation.

Pour mieux cerner ce bénéfice, on a besoin de savoir comment la réponse se corrèle avec la survie, le bénéfice en survie. J'en viens à ma question qui est : parmi les dix patients décédés, est-ce que ces patients étaient tous décédés en récurrence ou est-ce qu'il y avait des patients qui étaient encore en réponse et qui sont décédés de problèmes intercurrents ? Merci.

M. HEYLEN.- Peut-être que vous voulez rebondir, Docteur MIR, sinon j'y vais. Effectivement, des patients progressent. Et comme l'a expliqué le Docteur MIR, ce n'est pas une maladie indolente, donc les patients progressent. L'avapritinib, avec une médiane de RFS à 24 mois, vient couvrir un besoin qui est pour l'instant non couvert par les thérapeutiques existantes. Bien évidemment, on ne cure pas les patients. On leur accorde des modes de vie supplémentaires en espérant, avec une bonne qualité de vie. Après, les patients progressent. C'est inévitable. On a des patients qui sont sous traitement depuis plus de trois ans maintenant. Certains patients bénéficient quand même d'une manière très notable du traitement.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- D'accord. Serge KOUZAN, deux questions courtes, réponses courtes.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, bonjour. En fait, on est toujours dans les tumeurs rares et les traitements ciblés avec la même problématique. J'avais deux questions. Lors de la réunion initiale, on se posait la question de l'indolence. J'ai compris qu'il n'y a pas de pathologie indolente dans ce sous-groupe, mais je voulais savoir s'il y a des cohortes historiques qui ont été publiées. Est-ce que l'on ne peut pas au moins faire une comparaison avec une cohorte historique ? Ça, c'est la première question.

La deuxième question, comme pour tout traitement ciblé, il va y avoir une résistance. Est-ce que des résistances ont été mises en évidence et par quel mécanisme moléculaire de mutations ?

M. MIR.- Je peux répondre si vous voulez. Effectivement, un, il n'y a pas de forme indolente et il y a une étude rétrospective qui avait été conduite à l'échelle européenne. C'est Philippe CASSIER qui avait publié ça dans *Clinical Cancer Research* en 2012 ou 2013, je crois, il y a une dizaine d'années. C'est ce que j'évoquais un peu rapidement pendant ma présentation ; médiane de survie sans progression de trois mois et demi, quelle que soit la ligne. Là, je le rappelle, on est à 24 mois. Donc on passe de trois mois et demi à deux ans. Et médiane de survie globale, 14 mois, donc un peu plus d'un an et aujourd'hui, on sait que l'on est à plus de trois ans. Donc oui, il y a une très grosse différence.

Et oui, excusez-moi, je n'ai pas pu répondre en direct, je viens de vérifier dans le papier que l'on avait publié dans l'*European Journal of Cancer*, les patients qui meurent, meurent en état de progression de la maladie. Et c'est cohérent en fait. Quand on arrête le seul traitement qui est actif, ils ont trois mois et demi devant eux. Ensuite, malheureusement, il n'y a pas d'autres choses à leur proposer. Donc oui, ils décèdent et oui, on sait qu'il y a

l'acquisition de mécanismes de résistance par l'émergence de clones qui portent cette mutation D842V, et d'autres anomalies dans le récepteur qui font que le médicament ne sera plus actif. En fait, c'est l'histoire naturelle de tous les inhibiteurs de kinase, c'est que l'on va finir par sélectionner un clone qui va avoir la mutation d'origine et l'acquisition d'une mutation de résistance. Donc il y a nécessairement des développements à venir pour d'autres médicaments de deuxième, troisième génération, qui vont cibler cette kinase.

M^{me} MATHERON.- Si je peux ajouter un point pour répondre à la question, une comparaison à une cohorte historique a été soumise à la commission dans notre dossier. Elle a montré une différence statistiquement significative en termes de survie.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- D'accord. Une question de Michel CLANET.

M. CLANET, le vice-président.- Curiosité inassouvie de neurologue. La fréquence des troubles cognitifs fait penser qu'il y a un effet pharmacologique. Est-ce que vous avez connaissance des mécanismes de cet effet pharmacologique ?

Et deuxième question, les conséquences hémorragiques sur le plan des hémorragies cérébrales sont vraisemblablement liées à autre chose. Est-ce que c'est l'effet du médicament sur l'hémostase ou est-ce qu'il y a d'autres facteurs qui rentrent en ligne de compte ?

M. MIR.- Effectivement, il y a un effet pharmacologique et pharmacocinétique. C'est dose dépendant. Très clairement, l'essentiel des effets indésirables graves cognitifs que l'on a observés, c'était dans les paliers de doses très élevés de l'escalade de dose. On est revenu ensuite à 300 milligrammes par jour, mais il y a des patients qui étaient traités à 400 et à 500. Et puis quand on suspend le traitement en l'espace de 15 jours ou une semaine et que l'on reprend un palier de dose inférieure, l'effet n'est plus là. Donc oui, très clairement, c'est dose dépendant, premier point.

Deuxième point, est-ce que l'on a des marqueurs pour essayer de prédire cela ou de comprendre ça ? Il y a une piste d'évaluation qui est en cours à Gustave Roussy. On fait une étude longitudinale sur les patients qui sont en cours de traitement en mesurant un marqueur sanguin qui s'appelle la kynurénine, qui est métabolisée par une enzyme qui s'appelle IDO, qui est impliquée dans le métabolisme du tryptophane et qui a des conséquences d'une part immunitaire et d'autre part cognitive, sur la fatigue. Effectivement, d'un point de vue neurologique, ce n'est pas un effet sur l'hémostase. Les bilans que l'on a TP TCA sont normaux, mais il y a probablement un effet sur les cellules endothéliales, la microvasculature. C'est ce que l'on observe avec d'autres médicaments comme sunitinib, regorafenib. C'est probablement plus un effet sur les cellules endothéliales qu'un effet sur l'hémostase.

M. CLANET, le vice-président.- Merci beaucoup.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Patrick DUFOUR.

M. DUFOUR, membre de la CT.- Oui, une question assez courte. Dans l'essai NAVIGATOR, les patients démarraient avec 300 milligrammes par jour et ils pouvaient monter à

400 milligrammes en cas de progression tumorale ou de réponse insuffisante. Quelle est la proportion de ceux qui sont passés à 400 milligrammes ? Quelle a été la tolérance chez ces patients ? En clair, est-ce qu'il y a un effet dose à la fois sur la réponse et sur la tolérance ?

M. MIR.- Je n'ai pas les chiffres. Je ne sais pas si Erwan, vous les avez.

M. HEYLEN.- Je n'ai pas les chiffres exacts en tête, mais effectivement, l'efficacité à 300 ou 400 milligrammes était la même chose. Par contre, en termes de sécurité, la dose de 300 a été retenue car la dose de 400 avait trop d'« *adverse events* » qui survenaient.

M. DUFOUR, membre de la CT.- Si vous avez une dose avec une efficacité qui est équivalente, pourquoi vous n'essayez pas à 200, finalement ? C'est peut-être la tolérance parfaite.

M^{me} MATHERON.- C'est une option. Dans l'AMM, il y a la possibilité pour les médecins de réduire la dose par palier de 100 milligrammes.

M. MIR.- C'est ce que nous faisons notamment lorsqu'on a des effets cognitifs de grade 2...

M. DUFOUR, membre de la CT.- Je parlais de démarrer à une dose faible. C'est ce qu'on fait parfois avec le regorafenib compte tenu de sa mauvaise tolérance.

M. HEYLEN.- Oui, effectivement, sur sunitinib aussi. D'ailleurs, si je ne dis pas de bêtise. Peut-être qu'effectivement, la dose d'induction à 300 et l'ajustement après en fonction des différents effets indésirables sont peut-être plus judicieux dans ce cas de figure.

M^{me} DEGOS, la vice-présidente.- Jean-Christophe LEGA a une remarque.

M. LEGA, membre de la CT.- Oui, pour dire que la présentation – qui était excellente, merci – a été assez dynamique sur la preuve, sur cette étude non comparative. Comme les pronostics des maladies rares sont mauvais habituellement, la preuve est retenue quand on est sur du 0,1 ; tout le monde mort malheureusement. Le médicament a un effet qui est majeur et heureusement pour les patients, on n'est pas dans cette situation-là. Je pense que vous devriez plus modérer votre avis sur le niveau de preuve, même si je comprends votre enthousiasme, mais on souhaite le meilleur pour ces patients.

M^{me} DEGOS, la vice-présidente.- Pas d'autres questions ou remarques ? Ecoutez, on vous remercie beaucoup et on va maintenant procéder au vote. Merci à vous.

(Erwan HEYLEN, Dominique LE TERRIER, Alice MATHERON, Dr Olivier MIR quittent la séance.)

M^{me} DEGOS, la vice-présidente.- Je vous rappelle qu'ils ont un SMR important conditionnel et une ASMR V. Et ce qu'ils veulent, c'est un IV.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Françoise, est-ce que vous voulez qu'on rappelle la conditionnalité, peut-être, pour les nouveaux membres ?

M^{me} DEGOS, la vice-présidente.- Oui, tout à fait.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Un SMR conditionnel, c'est une appréciation du SMR en cas

d'incertitude importante pour de nouveaux designs, de nouveaux profils de médicaments. Vous aviez estimé que vous étiez complètement dans ce scope et vous estimez que dans l'attente de données nouvelles, vous attribuez un SMR qui est conditionné à quelque chose. Ce sera un profil de médicaments qui, dans un cas classique, ne passerait pas forcément la barre du remboursement, mais l'absence de remboursement, au regard de données qui sont préliminaires, vous estimez que c'est susceptible d'entraîner une perte de chance pour les patients français.

Donc il y a des critères. Il faut que la maladie soit grave, que le besoin médical soit non couvert – ce que vous avez reconnu ici – que les données initiales laissent présager d'un réel intérêt clinique pour le patient, mais évidemment, elles ne le démontrent pas au moment où on l'évalue. Le plan de développement permet de lever les incertitudes, puisque c'est conditionné à la réalisation d'une étude qui peut être une étude clinique ou une étude en vie réelle. Ici, c'était plus une étude en vie réelle, susceptible de lever vos incertitudes initiales. Le maintien du SMR – donc ici, important – à l'issue de la réévaluation, n'est envisageable que si vous avez des données et qu'évidemment, ces données sont concluantes.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Et là, je vous rappelle qu'ils ont fait état de quatre études en cours, dont deux vont arriver dans le courant de l'année 2021, puis du registre français qui a été mis en route par le CLCC de Lyon, qui devraient apporter un certain nombre d'éléments assez informatifs.

M. BINARD, membre de la CT.- Une petite remarque sur la doctrine. Si mes souvenirs sont bons, quand on avait discuté d'un SMR conditionnel, on avait aussi considéré qu'on ne pouvait pas coter l'ASMR et que l'ASMR était de niveau V systématique parce qu'on n'avait pas l'ensemble des données pour évaluer correctement l'amélioration ou non du service médical rendu et que le SMR conditionnel était juste une chance pour permettre l'accès à certains médicaments qui ont par exemple une étude de phase I.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Et quand ils nous ont dit que si on ne mettait pas une ASMR IV, les malades ne pourraient pas l'avoir, ça, c'est leur décision. Mais cela ne correspond pas du tout aux recommandations qu'on peut faire.

Mme GRANDE pour la HAS.- Disons que ça touche à la notion de prix, en effet, qui ne vous concerne pas sur le niveau d'ASMR. Là, le laboratoire a clairement dit que cela allait être compliqué pour eux de trouver un accord de prix.

M. NIAUDET, membre de la CT.- C'est une façon bizarre de faire pression.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- C'est un peu courant, mais ça existe.

Donc Michel est d'accord avec Aymeric sur le fait que c'était un V. Patrick NIAUDET aussi.

Un commentaire de Bernard GUILLOT.

M. GUILLOT, membre de la CT.- J'avais plaidé pour un IV très fortement lors du premier passage. Je dois admettre que la présentation qui a été faite par le laboratoire – pas par Monsieur MIR, dont la présentation était dynamique et vécue –, l'argument de l'accessibilité est juste strictement irrecevable.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Absolument.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Je dois dire que rien qu'à cause de cela, je vais mettre un mouchard sur mon ASMR IV, que je pensais bien conserver initialement.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Merci, Bernard. Sylvie CHEVRET, un commentaire.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste dire deux choses. Ils ont dit qu'ils n'avaient pas fait d'essais randomisés parce qu'ils ne pouvaient pas faire de crossover, ce qui me semble un peu aussi incroyable parce qu'un essai en crossover, en cancérologie, cela ne se fait pas du tout puisque l'état du malade est censé avoir été modifié possiblement par le traitement. Par ailleurs, si l'efficacité est si importante, notamment sur le critère de réponse, j'ai fait un bref calcul. Si l'on veut démontrer une différence entre 5 % et 95 % de réponses comme celles qu'ils sont en train de présenter, il suffit d'avoir deux fois six malades.

Enfin, sur la mortalité, je crois que l'un d'entre vous l'a déjà signalé, une médiane à 14 mois versus une médiane à 24 mois, cela se démontre avec deux groupes de 126 malades, donc c'est beaucoup plus important. Mais si c'est la médiane, cela veut dire qu'il y a quand même la moitié de l'échantillon potentiellement qui a vécu plus de 14 mois. Ils ne sont pas tous morts dans l'année, c'était ça que je voulais vous rappeler.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Donc prudence.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Oui, prudence.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Ensuite, Serge KOUZAN s'est laissé convaincre et Valérie est choquée par la remarque qui correspond au prix.

Est-ce que l'on peut passer au vote ? Le SMR conditionnel n'est pas remis en cause. En revanche, ils demandent une ASMR IV, alors qu'on vous a expliqué que dans un SMR conditionnel, dans la doctrine, il y a forcément une ASMR V. Est-ce qu'on peut voter le maintien ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, vous pouvez voter le maintien, mais pour préciser les demandes du laboratoire, ils demandaient une requalification d'un des critères du SMR. Ils voulaient le voir qualifié d'important. Et aujourd'hui d'ailleurs, je n'ai pas en tête comment il a été qualifié, il doit être incertain.

Chef de projet, pour la HAS.- Je peux intervenir ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Vas-y, si tu peux préciser.

Chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'était pour rappeler deux points. Parmi les revendications effectivement, ils voulaient qu'on requalifie le rapport efficacité/effets indésirables d'important. Actuellement, il est qualifié de mal établi en raison d'une part de la faiblesse de la démonstration d'efficacité à court terme, une étude de phase I non comparative, faible effectif, peu de recul, et l'absence de données de comparaison a minima avec un contrôle externe prévu a priori, ce qui n'était pas le cas, et d'autre part des effets indésirables, notamment neurologiques, pouvant altérer la qualité de vie des patients, sachant qu'il n'y

avait pas eu de mesure de la qualité de vie dans cette étude.

Autre revendication, ils souhaitent qu'il n'y ait pas d'encadrement tel que l'avait formulé la commission, autrement dit, en se contentant de la réserve hospitalière et de la prescription réservée aux oncologues. Mais je vous rappelle que la commission avait considéré que la prescription devait passer par une réunion de concertation pluridisciplinaire avec recours à un centre de référence spécialisé dans la prise en charge de ce type de maladie.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Ils ont même plaidé pour cela parce qu'ils nous ont expliqué qu'il y avait des gens qui traitaient les malades avec le médicament qui n'était pas adéquat et qu'après ils arrivaient, c'était trop tard pour faire leur étude.

Chef de projet, pour la HAS.- Absolument.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Donc le centre de référence pour 20 malades par an, cela me paraît justifié.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Françoise, au regard de vos discussions, soit on met tout au vote, soit vous faites en maintien de l'avis initial ou un changement.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- On va essayer de passer au maintien, je pense qu'il devrait y avoir une certaine homogénéité des votes.

Chef de projet, pour la HAS.- Pardon, si je peux juste rajouter un mot. Il y avait des observations du laboratoire. Celles sur le fond, nous êtes en train de les discuter et vous allez voter. Il y en avait sur la mineure qui ne posent pas de problème. Ce sont des modifications qui n'appellent pas de discussion, donc elles pourront être prises en compte sans difficulté.

Mme GRANDE, pour la HAS.- On va voter sur le fond avant de voir la forme. Donc Françoise, qu'est-ce que vous voulez mettre au vote ?

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Je pense, sur le maintien de l'avis.

Mme GRANDE, pour la HAS.- OK. Pour que ce soit bien clair, le maintien de l'avis, c'est le SMR important conditionnel, avec un rapport efficacité/effets indésirables qui est donc mal établi, une ASMR de niveau V et la restriction de prescription au centre, puisque ce sont les points sur lesquels le laboratoire demande des changements.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Centre de référence.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, excusez-moi, bien sûr. L'heureux élu, Elisabeth, tu tires au sort ?

Mme GATTULLI, pour la HAS.- C'est Etienne LANGLINE.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour le maintien, 1 voix contre et 1 abstention.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Donc tout est maintenu et je pense que vous pouvez l'adopter sur table.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- On peut l'adopter sur table.

Chef de projet, pour la HAS.- Mathilde, est-ce que tu veux que j'évoque rapidement les observations mineures ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- Celles qui ont été demandées pour passer en CT, oui, mais je ne crois pas qu'il y en avait.

Chef de projet, pour la HAS.- Non, absolument. Une seule observation, à mon avis, mérite quand même que vous vous prononciez plus formellement. Elle concerne les comparateurs cliniquement pertinents. Dans les conclusions de ce paragraphe, nous avions écrit : « hormis les soins de support, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent chez les patients concernés ». Et le laboratoire souhaite que l'on retire les soins de support.

M. BINARD, membre de la CT.- Non, il faut garder les soins de support.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, ça a été acté en bureau ça qu'au regard de la doctrine, on laissait les soins de support comme la CT a la possibilité de s'exprimer sur le sujet. Cela a été validé. Est-ce que vous êtes tous d'accord ? Évidemment, au regard de votre doctrine, les soins de support sont aujourd'hui utilisés.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Est-ce qu'il y a une opposition à garder les soins de support ?

Un intervenant.- Non.

M. KOUZAN, membre de la CT.- En fait, il y a eu une étude randomisée dans le cancer du poumon qui a montré que des soins de support bien faits amènent une augmentation de la survie.

M. BLONDON, membre de la CT.- Et dans le cancer de l'œsophage, tout récemment.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- On garde le soin de support comme comparateur cliniquement pertinent.

Chef de projet, pour la HAS.- C'est bien noté.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Oui, bien sûr. C'est indispensable. Heureusement.