

Décision n° 2022.0081/DC/SEM du 17 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité GAVRETO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 mars 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité GAVRETO ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ROCHE pour la spécialité GAVRETO reçue le 14 décembre 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 24 décembre 2021 au demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 7 janvier 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 mars 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament GAVRETO dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) non précédemment traités par un inhibiteur de RET »

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ROCHE France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a donné un avis défavorable et a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Il s'agit d'un cancer de mauvais pronostic avec une survie à 5 ans de 20% (tous stades confondus). Les fusions rearranged during transfection (RET) s'observent chez 1 à 2 % des patients porteurs d'un CBNPC et principalement chez les patients atteints d'un adénocarcinome.
- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où des traitements non spécifiques de la fusion du gène RET (traitements à base de chimiothérapie ou chimio-immunothérapie) sont disponibles. Il convient de souligner que les données actuellement disponibles (données préliminaires d'un essai monobras de phase I/II avec un taux de réponse objective comme critère de jugement principal) ne permettent pas de lever les incertitudes sur la quantification de l'apport de GAVRETO (pralsetinib) et de préciser sa place par rapport à ces médicaments.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante.
- Ce médicament, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la fusion RET malgré le fait que son apport thérapeutique est difficilement quantifiable à l'égard des alternatives médicamenteuses du fait des données préliminaires disponibles (étude de phase I/II). Il n'y a pas d'inconnue importante relative à la tolérance par ailleurs.

Le collège décide de s'approprier les motifs de la CT sur les premier, deuxième et quatrième critères.

En revanche, sur le troisième point, le collège considère que, dans la mesure où il existe des traitements appropriés, la mise en œuvre du traitement par GAVRETO peut être différée.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

La secrétaire générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 mars 2022

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Pralsetinib
GAVRETO 100 mg,
gélule**

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 9 mars 2022

- Cancer du poumon (CBNPC)
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REar-ranged during Transfection) non précédemment traités par un inhibiteur de RET.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5.	Conclusions de la Commission	14
6.	Informations administratives et réglementaires	15

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM du GAVRETO (pralsetinib), 100 mg, gélule dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) non précédemment traités par un inhibiteur de RET », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament GAVRETO (pralsetinib) a obtenu une AMM conditionnelle dans cette indication le 18 novembre 2021.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence.

GAVRETO (pralsetinib) est disponible en France dans le cadre d'une :

- Autorisation Temporaire d'utilisation (ATU) nominative depuis décembre 2019. Aucune indication n'est mentionnée, l'ANSM n'ayant pas publié de critère d'octroi.
- ATU de cohorte octroyée le 18/03/2021 qui a débuté le 23/08/2021 dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM conditionnelle (cf. Paragraphe 07.5 Données d'utilisation) « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), localement avancé ou métastatique, exprimant une fusion positive de RET, ayant reçu au moins une ligne de traitement à base de sel de platine ».

Au total, 67 ATU et 26 ATUc ont été octroyées. Le rapport de synthèse de l'ATUc sera disponible en juin 2022.

Le pralsetinib (GAVRETO) administré par voie orale est le deuxième inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) évalué par la CT dans le CBNPC présentant la fusion RET, après la spécialité RETSEVMO (selpercatinib)¹.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) non précédemment traités par un inhibiteur de RET »

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement par Gavreto doit être initié par un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux.

¹ Avis de la commission de la Transparence relatif à RETSEVMO (selpercatinib). 02 juin 2021.

La sélection des patients pour le traitement d'un CBNPC avancé présentant une fusion positive de RET doit être basée sur une méthode de test validée.

La posologie recommandée de pralsetinib est de 400 mg une fois par jour, à jeun. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable ».

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de GAVRETO (pralsetinib) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le cancer du poumon est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme parmi les tumeurs solides et le 3^{ème} chez la femme avec 46 363 nouveaux cas de cancer du poumon estimés en France métropolitaine en 2018, dont 67 % chez l'homme². L'âge médian au diagnostic est de 67 ans avec une grande majorité des diagnostics (70 à 80 %)³ réalisés à des stades localement avancés ou métastatiques. Avec 33 000 décès estimés en 2018, le cancer bronchique est également classé au 1er rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme². C'est un cancer de mauvais pronostic avec une survie à 5 ans de 20%⁴ (tous stades confondus).

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) est la forme histologique la plus fréquente (80-90 %) des cancers bronchiques. Au sein des CBNPC, on distingue les formes épidermoïdes (15-25 %) et non épidermoïdes (75-85 %), incluant notamment les adénocarcinomes (sous-type histologique le plus fréquent) et les carcinomes à grandes cellules.

Les fusions *rearranged during transfection* RET s'observent chez 1 à 2 % des patients porteurs d'un CBNPC et principalement chez les patients atteints d'un adénocarcinome. Ces fusions tendent à être mutuellement exclusives des autres mutations oncogéniques retrouvées dans le CBNPC (mutations d'EGFR, mutations de KRAS, fusions d'ALK, etc.)^{5,6}.

² Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 161 p

³ HAS -Guide du parcours du soin –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique –Cancers broncho-pulmonaire –2013

⁴ G. Coureau, M. Mounier, et B. Trétarre et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018. Synthèse des résultats : tumeurs solides et hémopathies malignes. Juillet 2021.

⁵ Planchard. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. European Society for Medical Oncology. 2020;71.

⁶ C. Belli, F. Penault-Llorca, M. Ladanyi et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. 2021

La spécialité GAVRETO (pralsetinib) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Au stade avancé, les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique.

La prise en charge du CBNPC avancé en 1^{ère} ligne de traitement, en l'absence d'anomalies moléculaires (mutations EGFR, ou réarrangements ALK ou ROS-1) ou en présence d'une altération moléculaire pour laquelle aucune thérapie ciblée n'est actuellement disponible), repose sur l'immunothérapie et/ou chimiothérapie, pour les patients éligibles.

En 2^{ème} ligne, la prise en charge du CBNPC repose sur :

- l'administration d'un anti-PD-1 si le pembrolizumab n'a pas été utilisé en monothérapie ou en association (platine et pemetrexed pour les CBNPC non épidermoïde ; carboplatine et paclitaxel pour les CBNPC épidermoïde) en première ligne métastatique en cas de PD-L1 $\geq$ 50% : OPDIVO (nivolumab), TECENTRIQ (atezolizumab) ou KEYTRUDA (pembrolizumab) uniquement en cas de tumeur avec surexpression PD-L1 $\geq$ 1% ;
- la chimiothérapie avec notamment les protocoles à base de pémétrexed s'il n'a pas été précédemment utilisé, ou les protocoles à base de docétaxel.

Les recommandations françaises AURA de 2021⁷, en cas de réarrangement de RET, proposent comme option thérapeutique l'inclusion dans un essai clinique ou une ATU nominative : « Les patients présentant un réarrangement de RET doivent être orientés vers des essais cliniques. Alternativement, une ATU nominative pour du Pralsetinib ou du Selpercatinib peut être demandée à partir de la seconde ligne ».

Dans ses recommandations de décembre 2021, le NCCN⁸ (*National Comprehensive Cancer Network*) préconise préférentiellement le selpercatinib ou le pralsetinib en première ligne lorsque la fusion RET a été détectée avant la mise en place du traitement.

Lorsque la fusion RET est détectée durant la 1^{ère} ligne de traitement systémique, il recommande de terminer le cycle de cures de chimio-immunothérapie initialement prévu ou d'interrompre, et de faire le relai avec selpercatinib ou pralsetinib.

En cas de progression après la première ligne de traitement, et même si un relai par inhibiteur de RET a été réalisé, les lignes de traitement ultérieurs se composent d'immunothérapies et de chimiothérapies.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de GAVRETO (pralsetinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer

⁷ Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Cancer bronchique non à petites cellules. Mise à jour 2021

⁸ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Décembre 2021. Version 1.2022

bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ayant une fusion du gène RET non précédemment traités par un inhibiteur de RET.

Cette indication correspond au traitement de 1^{ère} ligne du CBNPC et au traitement de 2^{ème} ligne ou plus.

4.2.2.1 Médicaments :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Génériques de cis- platine Accord, Mylan, Teva	Non	Carcinome pulmonaire non à pe- tites cellules avancé ou métas- tasé	NA*	NA*	NA*	Oui
Génériques de car- boplatine Accord, Arrow, Hospira, Kabi, Mylan, Sun, Teva	Non	Carcinome bronchique à petites cellules	NA*	NA*	NA*	Oui
GEMZAR et ses génériques gemci- tabine Lilly, Accord, Arrow, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Sandoz, Sun	Non	En association au cisplatine en 1 ^{ère} ligne du CBNPC localement avancé ou métastatique.	NA*	NA*	NA*	Oui
TAXOTERE et ses génériques docé- taxel Sanofi-Aventis, Accord, Amring, Arrow, Ebewe, EG, Hospira, Kabi, Pfizer	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC non résécable, locale- ment avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure	21/07/2004 (Inscription)	Im- por- tant	Amélioration du service médical rendu mineure (ni- veau IV) par rap- port à l'association vinorelbine-cispla- tine	Oui
TAXOL et ses gé- nériques paclitaxel Bristol-Myers Squibb, Accord, Arrow, Celgene, EG, Hospira, Kabi, Mylan, Ratiopharm, Teva, Sandoz	Non	En association au cisplatine, dans le CBNPC pour lequel une chirur- gie potentiellement curative et/ou une radiothérapie n'est pas indi- quée	NA*	NA*	NA*	Oui
ALIMTA et ses gé- nériques pémétrexed Lilly, Kabi, Mylan, Ohre, Zentiva	Non	En monothérapie dans le traite- ment en seconde ligne des pa- tients atteints de CBNPC, localement avancé ou métasta- tique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épider- moïde.	25/05/2016 (Réévalua- tion)	Im- por- tant	ASMR V en mo- nothérapie dans la prise en charge de 2 ^{ème} ligne du CBNPC, non épi- dermoïde.	Oui
NAVELBINE et ses génériques vinorelbine Pierre Fabre, Accord, Arrow, Sandoz	Non	Cancer du poumon non à petites cellules	16/03/2016 (RI)	Im- por- tant	Pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge habituelle du CBNPC	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique / NA : non applicable (inscrit avant le décret de 1999 régissant le SMR et l'ASMR)

1^{ère} ligne de traitement du CBNPC avancé, RET positif

En première ligne de traitement, aucun autre traitement spécifique de cette altération (fusion RET) n'a à ce jour d'AMM en France.

Les chimio-immunothérapies sont utilisées indépendamment du statut RET. Elles sont fondées sur le pembrolizumab (hors AMM) associé aux molécules de chimiothérapies indiquées dans le tableau ci-dessus.

Par ailleurs, les recommandations françaises AURA (2021)⁷, en cas de réarrangement de RET, propose comme option thérapeutique l'inclusion dans un essai clinique ou une ATU nominative : « les patients présentant un réarrangement de RET doivent être orientés vers des essais cliniques. Alternativement, une ATU nominative pour du pralsetinib ou du selpercatinib peut être demandée à partir de la seconde ligne ».

2^{ème} ligne de traitement et plus du CBNPC avancé RET positif, non précédemment traité par un inhibiteur de RET

La spécialité RETSEVMO (selpercatinib) a obtenu une AMM conditionnelle en février 2021 dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine ».

Compte-tenu d'un développement concomitant, la spécialité RETSEVMO (selpercatinib) n'était pas disponible à la date de la réalisation de l'étude de GAVRETO (pralsetinib) [premier patient inclus en mars 2017]. Aucune donnée comparative versus ce traitement n'est donc attendue dans le cadre de la présente évaluation.

Les traitements actuellement utilisés sont les traitements en 2^{ème} ligne et plus dans le cadre du CBNPC avancé ou métastatique lorsque la tumeur n'a pas d'altération moléculaire ciblable (EGFR, ALK, ROS1), indépendamment de la présence ou pas de l'anomalie RET, et sans donnée spécifique chez les patients ayant un réarrangement de RET à savoir : l'immunothérapie et/ ou la chimiothérapie. Toutefois, compte tenu de la faible efficacité de l'immunothérapie dans le contexte du réarrangement RET (recommandations NCCN 2022), elle ne sera pas retenue dans les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le tableau ci-dessus.

Les chimiothérapies citées dans le tableau ci-dessus sont donc considérées comme des CCP dans le CBNPC avancé RET positif, en 2^{ème} ligne et plus.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

➔ Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de GAVRETO (pralsetinib) sont les traitements à base de chimiothérapie, ou chimio-immunothérapie en 1^{ère} ligne (cf. médicaments cités dans le tableau en 4.2.2.1).

En 2^{ème} ligne, les comparateurs cliniquement pertinents de GAVRETO (pralsetinib) sont les traitements à base de chimiothérapie (cf. médicaments cités dans le tableau en 4.2.2.1) ainsi que

RETSEVMO (selpercatinib). Compte-tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec RETSEVMO (selpercatinib) à la date de la présente évaluation.

4.2.3 Traitements appropriés

Il convient de prendre en compte :

- d'une part, l'existence de RETSEVMO (selpercatinib) appartenant à la même classe thérapeutique (inhibiteur de RET) que GAVRETO (pralsetinib). RETSEVMO (selpercatinib) a obtenu une AMM conditionnelle (sur la base d'une étude non comparative de phase I/II) le 11 février 2021 dans l'indication « en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par immunothérapie et/ou chimiothérapie à base de platine. ». **Toutefois, les demandes d'autorisations d'accès précoce étant concomitantes et reposant toutes deux sur la base d'études de phase I/II non comparatives, RETSEVMO (selpercatinib) ne constitue pas un traitement approprié pour GAVRETO (pralsetinib) et inversement ;**
- en 1^{ère} ligne, des traitements par chimiothérapie et immuno-chimiothérapie sont utilisés, indépendamment du statut RET de la tumeur ;
- d'autre part, l'existence de traitements en 2^{ème} ligne et au-delà fondés sur des chimiothérapies. Ces traitements ne sont pas spécifiques de la fusion RET et leur efficacité limitée avec des incertitudes sur la valeur pronostique de la présence de cette fusion. Il convient de souligner néanmoins que les données actuellement disponibles pour GAVRETO (pralsetinib) (essai monobras de phase I/II avec un taux de réponse objective comme critère de jugement principal) ne permettent pas de lever les incertitudes sur la quantification de l'apport de cette spécialité en comparaison de ces chimiothérapies ni de préciser sa place par rapport à ces médicaments. Dans ce contexte, les protocoles de chimiothérapies sont retenus comme traitements appropriés.

➔ Conclusion

Il existe des traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

GAVRETO (pralsetinib) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

GAVRETO (pralsetinib) est la deuxième thérapie ciblée inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ayant obtenu une AMM qui cible spécifiquement les transcrits issus de réarrangement du gène *REarranged during Transfection* (RET-positif).

Cette spécialité s'administre par voie orale en une prise quotidienne pouvant être effectuée pendant ou en dehors des repas contrairement aux traitements pouvant actuellement être proposés (chimiothérapies et/ou immunothérapies) qui sont administrés par voie intraveineuse et nécessitent une hospitalisation au moins une fois par mois pendant toute la durée du traitement.

Aussi GAVRETO (pralsetinib) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement dans la prise en charge au regard des données disponibles (décrites ci-après). Toutefois, il est difficile de qualifier/quantifier ce changement en raison du faible niveau de preuve des données préliminaires disponibles (essai monobras de phase I/II multi-cohortes).

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

A noter que le laboratoire a fourni une étude de comparaison indirecte entre certains patients ayant bénéficié du pralsetinib dans le cadre de l'étude ARROW et une cohorte de patients ayant reçu un traitement standard (« best available therapy ») issue de la base de données américaine Flatiron. Il s'agit d'une comparaison « naïve », sans aucun ajustement effectué. Les résultats ne seront donc pas décrits.

Etude ARROW

La demande repose sur une étude clinique de phase I/II, non comparative, comportant 9 cohortes de patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) ayant une altération génétique de RET.

Dans le périmètre des CBNPC, 233 patients ont été inclus dans l'étude (population d'efficacité), l'âge médian était de 60 ans [26 – 87].

Dans la population de patients pour lesquels la maladie était mesurable (n = 216), 68 étaient naïfs de tout traitement, 126 étaient précédemment traités par une chimiothérapie à base de sel de platine et 22 par un autre traitement systémique.

Les critères de jugement principaux étaient le taux de réponse globale évalué par un comité de revue indépendant, et la tolérance.

Le taux de réponse globale dans la population dont la maladie est mesurable (gel des données au 06/11/2020), a été de 68,5% (IC_{95%} : [61,9 ; 74,7]) dont 9 réponses complètes (4,2 %).

Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau ci-après.

	Total	Traitement antérieur systémique	Traitement antérieur par sel de platine	Pas de traitement antérieur par sel de platine	
				Traitement antérieur autre	Pas de traitement antérieur systémique
Réponse complète, n (%)	9/216 (4,2)	5/148 (3,4)	5/126 (4,0)	0/22	4/68 (5,9)

Réponse partielle, n (%)	139/216 (64,4)	89/148 (60,1)	73/126 (57,9)	16/22 (72,7)	50/68 (73,5)
Maladie stable, n (%)	50/216 (23,1)	41/148 (27,7)	37/126 (29,4)	4/22 (18,2)	9/68 (13,2)
Taux de réponse globale, n (%) [IC95%]	148 (68,5) [61,9 ; 74 ; 7]	94/148 (63,5) [55,2 ; 71,3]	78/126 (61,9) [52,8 ; 70,4]	16/22 (72,7) [49,8 ; 89,3]	54/68 (79,4) [67,9 ; 88,3]

Les principaux résultats des critères de jugement secondaires sont indiqués à titre informatif.

La durée médiane de réponse évaluée par un CRI, a été de 22,3 mois (IC_{95%} : [15,1 ; NA]) chez les patients prétraités par sel de platine, et non atteinte chez les patients naïfs de tout traitement.

Le taux de bénéfice clinique évalué par un CRI sur les 216 patients composant la population dont la maladie était mesurable, a été de 73,8% chez les patients prétraités par sel de platine et de 82,4% chez patients naïfs de traitement.

Le taux de contrôle de la maladie évalué par un CRI a été respectivement de 91,3 % chez les patients prétraités par sel de platine et de 92,6 % chez les patients naïfs de traitement.

Après un suivi médian de 12,9 mois, la médiane de survie sans progression (SSP), évaluée dans la population d'efficacité, a été de 16,4 mois (IC_{95%} : [11,0 ; 24,1]), et respectivement de 16,5 mois et 13,0 mois chez les patients prétraités par sel de platine et naïfs de tout traitement.

Après un suivi médian de 17,1 mois, la médiane de survie globale était non-atteinte dans la population d'efficacité.

Le taux de réponse intracérébrale, évalué par un CRI chez 10 patients a été de 70,0%.

4.5.2.2 Tolérance

Etude ARROW

La population de tolérance en date du 06/11/2020 était composée de 281 patients, avec une durée médiane d'exposition de 7,89 mois (min-max : 0,3 – 28,4 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents (> 20%) avec GAVRETO (pralsetinib) ont été l'anémie (45,9%), l'augmentation des ASAT (44,8%), la constipation (42%), l'hypertension (34,2%), l'augmentation des ALAT (32,7%), la diminution des neutrophiles (28,8%), la neutropénie (21,7%), la fièvre et la diminution des globules blancs (25,6% chacun), la diarrhée (24,9%), la fatigue (23,8%), la toux (23,1%) et l'augmentation de la créatininémie (22,1%).

Sur les 281 patients ayant reçu au moins une dose de pralsetinib :

- 75,4% des patients ont rapporté au moins un EI de grades ≥ 3 . Les plus fréquents étaient l'anémie (16,4%), l'hypertension (16%), et la neutropénie (10,7%) ;
- 59,1% des patients ont rapporté au moins un EI grave, dont les plus fréquents étaient la pneumonie (11,7%) et pneumopathie inflammatoire (4,6%) ;
- 94% des patients ont rapporté au moins un EI lié au pralsetinib. Les plus fréquents étaient l'augmentation des ASAT (40,6%), l'anémie (35,9%), l'augmentation des ASAT (29,6%).
- 24,6% des patients ont rapporté au moins un EIG lié au pralsetinib. Les plus fréquents étaient une pneumopathie inflammatoire (n=12 ;4,3%), une pneumonie (n=11 ;3,9%), et une anémie (n=8 ;2,8%).

Cinquante-cinq patients (19,6%) ont arrêté le traitement du fait d'un EI. Les plus fréquemment rapportés (incidence $>1\%$) étaient une pneumonie (2,5%), une pneumopathie inflammatoire (2,5%), et un sepsis (1,1%).

Enfin, 35 patients sont décédés dont 14 (5%) en raison d'une progression de la maladie. Deux EI d'évolution fatale ont été considérés comme liés au traitement : un cas de rhabdomyolyse, et un cas de pneumonie. Les autres décès sont secondaires à une pneumonie (3 cas), cause inconnue (2 cas), une dyspnée (2 cas), une détérioration de l'état général, une insuffisance respiratoire, un sepsis, un infarctus du myocarde, une asthénie, un arrêt cardio-respiratoire, une CIVD, un cas d'embolisme, une hémorragie intracrânienne, un dysfonctionnement multiple d'organes, une pneumonie à cytomégalo-virus et une infection urinaire.

	Cut-off du 06/12/2020 (N = 281)
Patients ayant présenté au moins un EI, n (%)	
EI	279 (99,3)
EI de grade ≥ 3	212 (75,4)
EI lié au pralsetinib	264 (94,0)
EI de grade ≥ 3, liés au pralsetinib	155 (55,2)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	55 (19,6)
EIG	166 (59,1)
EI grave de grade ≥ 3	137 (48,8)
EIG lié au pralsetinib	69 (24,6)
EI d'évolution fatale	35 (12,5)
Décès lié au pralsetinib	2 (<1)

Les EI d'intérêt particulier sont présentés dans le tableau ci-après. La pneumopathie inflammatoire et la pneumonie ont été considérés comme graves chez respectivement 13 (4,6%) et 33 (11,7%) patients. Une hypertension de grades ≥ 3 a concerné 45 patients (16%).

	Cut-off du 06/12/2020 (N = 281)
Pneumopathie inflammatoire	
El grades ≥ 3	6 (2,1)
EIG	13 (4,6)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	7 (2,5)
Pneumonie	
El grades ≥ 3	27 (9,6)
EIG	33 (11,7)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	7 (2,5)
Hypertension	
El grades ≥ 3	45 (16,0)
EIG	4 (1,4)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	1 (<1)
Augmentations des ASAT/ALAT	
El grades ≥ 3	24 (8,5)
EIG	5 (1,8)
El ayant entraîné l'arrêt du traitement	0

Plan de gestion de risques

Le résumé des risques du PGR de GAVRETO (pralsetinib) (version 1.0, 06/11/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Pneumopathie inflammatoire - Hypertension - Hémorragie - Elévation des transaminases
Risques importants potentiels	- Toxicité embryo-fœtale - Infections sévères - Allongement de l'intervalle QT
Informations manquantes	- Utilisation chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère - Interactions médicamenteuses

4.5.3 Plan de développement

Dans le cadre de son AMM conditionnelle, afin de confirmer l'efficacité et la tolérance notamment à long terme du pralsetinib, le laboratoire a l'obligation de mener les études suivantes dans le CBNPC :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ARROW	Cf Paragraphe 4.5.2.1	Analyse finale : décembre 2022
AcceleRET-Lung	Etude de phase III, comparative versus chimiothérapie à base de sels de platine au choix de l'investigateur ± immunothérapie, chez des patients adultes atteints de CBNPC métastatique présentant une fusion positive de RET, naïfs de traitement. L'objectif principal de l'étude est de comparer la survie sans progression dans les deux bras de traitement. Les critères secondaires sont entre autres le taux de réponse et la survie globale. Un total de 250 patients est attendu pour cette étude	Analyse principale : décembre 2024 Analyse finale : décembre 2026

4.5.4 Conclusion

Prenant en compte dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce :

- le taux de réponse globale observé d'environ 68% dans l'étude non comparative de phase I/II (ARROW) dans une indication validée par une AMM conditionnelle qui impose l'obtention des résultats finaux de cette étude et la réalisation de l'étude de phase III (AcceleRET-Lung) en 1^{ère} ligne de traitement.
- et malgré le caractère purement descriptif des résultats issus d'analyses préliminaires réalisées avec un faible recul, et l'absence de données comparatives directes bien qu'il existe actuellement des alternatives que sont la chimiothérapie, ou indirectes, permettant de tirer des conclusions sur l'apport et la place du pralsetinib par rapport aux chimiothérapies ;

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : de praticité ou de commodité d'emploi
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, GAVRETO (pralsetinib) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- ➔ Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où des traitements non spécifiques de la fusion du gène RET (protocoles de chimiothérapie) sont disponibles. Il convient de souligner que les données actuellement disponibles (données préliminaires d'un essai monobras de phase I/II avec un taux de réponse objective comme critère de jugement principal) ne permettent pas de lever les incertitudes sur la quantification de l'apport de GAVRETO (pralsetinib) et de préciser sa place par rapport à ces médicaments.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il existe des alternatives thérapeutiques jugées comme appropriées ;
- ➔ GAVRETO (pralsetinib), dans l'indication considérée, est susceptible d'être en partie innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge ciblant spécifiquement la fusion RET. Toutefois, son apport thérapeutique est difficilement quantifiable à l'égard des alternatives médicamenteuses du fait des données préliminaires disponibles (étude de phase I/II).

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de GAVRETO (pralsetinib) dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) avancé présentant une fusion positive de RET (REarranged during Transfection) non précédemment traités par un inhibiteur de RET ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 07/01/2022 Date d'examen : 09/03/2022	
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui	
Expertise externe	Non	
Présentations concernées	GAVRETO 100 mg, gélule Flacon de 60 gélules (CIP 34009 302 414 4 8) Flacon de 90 gélules (CIP : 34009 302 414 5 5) Flacon de 120 gélules (CIP : 34009 302 414 6 2)	
Demandeur	ROCHE	
AMM	18/11/2021 (procédure centralisée) AMM conditionnelle Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle : Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :	
	Description	Date
	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du pralsetinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion positive de RET, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats des patients évaluable pour l'efficacité (environ 116 patients atteints d'un CBNPC naïfs de traitement, et davantage de données de suivi des 136 patients atteints d'un CBNPC ayant précédemment reçu un traitement à base de platine) de l'étude BLU-667-1101, une étude de phase 1/2 évaluant le pralsetinib chez des patients atteints d'un cancer de la thyroïde, d'un CBNPC et d'autres tumeurs solides à un stade avancé.	31 décembre 2022
	Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du pralsetinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé présentant une fusion positive de RET, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude BLU-667-2303, une étude de phase 3 randomisée en ouvert comparant le pralsetinib versus traitement de référence dans le traitement de première ligne du CBNPC métastatique présentant une fusion positive de RET	Analyse principale : décembre 2024 Analyse finale : décembre 2026
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)	
Classification ATC	L01EX23 pralsetinib	

GAVRETO 100 mg,, 9 mars 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr



Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social