

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

19 juillet 2022

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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. Avis en phase contradictoire – Avis économique QINLOCK (DECIPHERA PHARMACEUTICALS SAS) – ECO-EFFI 527

M^{me} PARIS.- En phase contradictoire, nous allons revenir sur l’avis QINLOCK qui a demandé des requalifications de réserves, raison pour laquelle nous devons y revenir.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous allons commencer le dossier QINLOCK, riprétinib, sur lequel nous avons travaillé avec les rapporteurs, Driss Berdaï et Sylvain Pichetti, que nous remercions. QINLOCK a obtenu une AMM dans l’indication suivante : traitement des patients adultes atteints d’une tumeur stromale gastrointestinale avancée ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois ITK dont l’imatinib.

Dans le cadre de cette AMM, ils revendiquent un SMR important et une ASMR de niveau II dans la stratégie thérapeutique. L’industriel ne revendique pas d’incidence sur l’organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

Le GIST est le sarcome des tissus mous le plus fréquent chez l’adulte. Concernant la stratégie thérapeutique, les lignes de traitement sont assez bien décrites jusqu’à la troisième ligne. En quatrième ligne, c’est là où se positionne QINLOCK. Actuellement, il n’y a aucun traitement approuvé. Le seul traitement disponible est la prise en charge standard, pour laquelle on observe une survie sans progression médiane de 1 mois.

Concernant les observations de l’industriel, finalement, la seule demande faite par l’industriel concerne la demande de requalification de la réserve majeure. Sur tous les autres aspects du dossier, rien n’a été commenté par l’industriel, que ce soit sur les réserves importantes, sur les réserves mineures et sur les conclusions de la CEESP.

Nous allons rapidement vous représenter l’essai clinique INVICTUS. C’est un essai de phase 3 randomisé versus placebo. C’est un essai international multicentrique. La randomisation était de 2 pour 1 entre riprétinib et le placebo. La posologie dans le bras riprétinib était de 150 milligrammes par jour.

Le critère principal était la survie sans progression et le critère secondaire non hiérarchisé était la survie globale.

Pour rappel, l’essai était un peu particulier en termes de modalités de traitement après la progression. Il y avait deux choses à noter. La première, vous la voyez dans les cases grisées. Lorsque le patient qui avait reçu le placebo progressait, il avait la possibilité de switcher vers le traitement actif riprétinib à une posologie de 150 milligrammes par jour, ou il pouvait arrêter l’étude. On se rend compte que les patients qui ont switché de traitement et reçu riprétinib ont

finalement une survie globale améliorée par rapport aux patients qui n'ont pas switché. C'est la figure juste à côté.

La deuxième particularité était que les patients du bras riprétinib qui progressaient, de la même manière, avaient la possibilité d'avoir une poursuite du traitement, donc soit ils doublaient de dose et passaient donc à 150 milligrammes 2 fois par jour, ce qui représentait 66 % des patients qui progressaient, soit ils pouvaient continuer à recevoir riprétinib à la même dose, ou ne plus être inclus dans l'essai clinique. Ce que nous vous avons présenté dans le schéma à côté, c'est qu'on discerne un effet-dose avec les patients qui ont doublé de dose, la courbe en verte étant la courbe maximale dans ce graphique.

Finalement, dans les deux bras nous nous retrouvons dans une situation où l'estimation de la survie globale est en quelques sortes biaisée puisqu'il y a eu des modalités de traitement qui ne sont pas attendues en pratique courante. Cela s'applique aux deux bras, ce qui induit la nécessité d'ajuster l'estimation de la survie globale par des méthodes statistiques spécifiques pour finalement estimer uniquement la survie globale pure.

Pour le bras placebo + best supportive care, il y a un ajustement sur le switch qui a été mis en place. Il n'y a aucun problème vis-à-vis de cette méthode. Plusieurs méthodes ont été testées et décrites. Finalement, ils ont retenu un modèle appelé TSE. Ils ont intégré plusieurs co-variables qu'ils ont présentées et ont utilisé un modèle avec traitement des recensures.

Par ailleurs, nous avons eu un certain nombre d'analyses de sensibilité qui ont accompagné l'analyse de référence.

Concernant ce bras placebo, l'ajustement sur le switch était nécessaire, il a été fait, il est bien discuté et bien décrit donc nous n'avons pas émis de réserve sur cet aspect-là. Par contre, nous avons émis une réserve majeure sur l'absence d'ajustement de la survie globale sur la poursuite du traitement post-progression par riprétinib.

In fine, l'industriel n'a pas fait d'ajustement sur la survie globale malgré les questionnements et les demandes très explicites lors de l'échange technique. Par ailleurs, au cours des nombreux échanges que nous avons pu avoir avec l'industriel, notamment lors de l'échange technique ou du GT économique, nous n'avons pas été rassurés sur le fait que cette pratique, dans l'essai, n'a pas valeur à impacter considérablement la survie globale. En tout cas, cet aspect clinique de l'impact sur les données d'efficacité n'a pas été discuté.

Enfin, on se rend compte que ce choix n'est pas cohérent avec la pratique attendue puisque dans le RCP, il est clairement dit que QINLOCK doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Dans la mesure où l'on considère que

lorsque le patient progresse l'effet bénéfique n'est plus là, a priori, il n'y a pas de poursuite du traitement après la progression. Par ailleurs, l'industriel lui-même, dans son dossier, indique que la poursuite du traitement après progression n'est pas une pratique attendue en France.

Enfin, ce choix n'est pas cohérent avec ce qui a été fait pour le bras comparateur puisqu'il y a un ajustement qui a été fait sur le switch, et il s'oppose à la recommandation explicite du consultant de laboratoire qui était chargé de conseiller le laboratoire sur ses méthodes d'ajustement et qui a clairement indiqué qu'il fallait faire un ajustement sur les deux bras.

Enfin, et cela appuie beaucoup cette réserve majeure, on se rend compte que ce choix n'est pas conservateur. D'une part, assez intuitivement et dans les courbes que nous vous avons présentées, on observe un effet-dose et on se rend compte que lorsqu'il y a un scénario avec ajustement, le RDCR augmente de 31 %. Toutefois, nous ne pouvons pas valider ce scénario parce que nous n'avons aucune présentation de la méthode en termes de co-variables intégrées et en termes de modèle utilisé.

Voici la réserve que vous avez certainement encore en mémoire. Nous allons maintenant vous présenter les arguments du laboratoire pour leur demande de requalification de la réserve majeure. Je laisse la parole.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci pour cette première partie de la présentation et bonjour à tous. Le laboratoire nous a formulé son argumentaire sous la forme d'un courrier donc nous avons souhaité vous résumer les principaux arguments qui nous ont été apportés.

Dans un premier lieu, le laboratoire a effectué divers rappels sur le protocole de l'essai et ses spécificités, qui viennent de vous être présentées, à savoir le switch et le maintien ou le doublement de dose après progression.

Je vous cite le deuxième argument. « Le petit nombre de patients, compte tenu de la complexité des multiples ajustements nécessaires lors d'une phase thérapeutique post-progression, ne permet pas de délivrer des résultats statistiquement représentatifs et a, par conséquent, était considéré en analyse de sensibilité. »

Sur cet argument, nous pouvons raisonner en deux temps. Concernant la faiblesse des effectifs, il s'avère que le nombre de patients ayant fait l'objet d'évènements est supérieur dans le bras riprétinib par rapport au bras placebo pour la survie sans progression et est similaire pour la survie globale. Pourtant, les effectifs du bras placebo n'ont pas empêché la mise en œuvre de l'ajustement sur le switch qui a été introduit en analyse de référence. Ça, c'était pour la première partie de cet argument.

Concernant la partie relative à l'absence de significativité des résultats de survie globale après ajustement, il nous apparaît que cette partie de l'argument n'est pas pertinente parce que les résultats sur la survie globale non ajustée ne sont pas non plus significatifs compte tenu de l'interruption de la séquence hiérarchique. Cela avait d'ailleurs été questionné à travers l'échange technique où nous avons demandé d'introduire des scénarios qui venaient faire varier l'impact du traitement sur la survie globale.

Enfin, en rappel de ce qui vous a été indiqué précédemment, la confiance accordée au scénario avec ajustement sur le maintien du traitement est limitée en l'absence d'une description détaillée et d'une discussion de la méthode. Ça, c'était pour ce deuxième argument.

Un troisième argument principal de l'industriel a été le suivant. Je cite. « Les datas les plus récemment publiées décrivent également différents scénarios et l'impact sur la survie globale compte tenu du maintien du traitement post-progression. »

Que pouvons-nous en dire ? Les auteurs de l'étude à laquelle l'industriel fait référence concluent qu'après progression, le maintien du traitement avec doublement de dose pourrait avoir un effet avec un profil de tolérance acceptable. Pour rappel, ces pratiques n'ont pas été retenues dans l'AMM et ne sont pas décrites dans le RCP et par ailleurs, d'après l'industriel, elles ne sont pas attendues en pratique courante en France.

Finalement, cet effet suggéré conforte d'autant plus la nécessité selon nous de mettre en œuvre un ajustement tout comme cela a été fait pour le switch par l'industriel.

Voilà les principaux arguments de l'industriel et les contre-arguments que nous avons pu développer. Pour conclure, nous voulions rappeler que cette réserve méthodologique majeure porte sur des aspects exclusivement méthodologiques, que l'ajustement sur la poursuite du traitement a été demandé en analyse de référence à travers l'échange technique et n'a pas été réalisé par l'industriel, donc la réserve aurait pu être évitée. Cet ajustement a également été conseillé par le consultant auquel le rapporteur s'est référé.

Finalement, en analyse de référence, nous avons une approche qui n'est pas conservatrice avec une quantification de l'impact de cette approche qui ne peut pas être complètement validée compte tenu de la documentation limitée qui nous a été fournie.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ? Sinon, j'en ai une. Ils mentionnent des données plus récemment publiées. Cela veut dire qu'il s'agit d'une étude qu'ils vous ont donnée ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

M^{me} PARIS.- Vous dites que la conclusion, c'est seulement qu'elle pourrait avoir un effet et que cela n'a pas été retenu dans l'AMM, mais cela veut dire que les données présentées ne sont finalement pas concluantes. Les avez-vous regardées ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce qui vous est indiqué en italique, c'est la traduction de la conclusion de l'abstract du papier, donc ce n'est pas notre interprétation des choses. Nous l'avons traduit par « pourrait avoir » parce qu'en anglais, c'était une formulation qui l'indiquait comme cela. Cela conclut en ce sens parce que le design de l'essai n'était pas conçu pour conclure en ce sens. Toutefois, l'objectif du papier était justement de s'intéresser à l'impact que pourrait avoir un doublement de dose parce que c'était rendu possible dans le protocole, dans le design de l'essai.

M^{me} PARIS.- D'accord. De toute façon, si ce sont des données qui ont été publiées après le dossier ou qui ne sont portées à notre connaissance qu'après les échanges techniques, etc., nous ne pouvons plus les prendre en compte une fois que l'avis est publié. Est-ce le cas ? Est-ce que ces données arrivent trop tard, en dehors du fait que ce n'est pas exactement ce que nous voudrions ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ici, nous avons voulu combiner un maximum d'informations donc les courbes de Kaplan-Meier qui sont projetées actuellement étaient dans le dossier.

M^{me} PARIS.- Oui, je m'en rappelle très bien.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous pourrions considérer que le papier ne faisait pas partie du corpus initial, mais il vient commenter un peu ces courbes donc nous avons souhaité quand même rebondir. Surtout, nous avons considéré que c'était un argument qui insistait sur l'importance de l'ajustement sur la poursuite, dans un contexte où il y avait un ajustement sur le switch, et compte tenu des effets suggérés qui eux étaient déjà à notre connaissance avant la phase contradictoire.

M^{me} PARIS.- D'accord. Ce n'est pas très clair pour moi quelles sont les données nouvelles, puisqu'effectivement, ceci était dans le dossier. L'article qu'ils mentionnent fait encore référence à ces données et pas d'autres.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour être exact, ce ne sont pas des données nouvelles. C'est un papier nouveau sur des données qui ne sont pas nouvelles.

M^{me} PARIS.- J'ai une dernière question à ce sujet. Je ne crois pas que ce soit écrit dans l'avis, mais quand vous dites « ces pratiques n'ont pas été retenues dans l'AMM », ont-elles été proposées seulement dans l'AMM ? Est-ce qu'elles n'y figurent pas ou est-ce qu'elles ont été exclues de l'AMM ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous n'avons pas accès à l'historique de l'évaluation par l'EMA. En tout cas, ce que nous savons, c'est que dans le protocole, il y avait la poursuite et le

doublément de dose mais quand on dit que cela n'a pas été retenu, c'est que dans le RCP cela ne fait pas partie des recommandations.

M^{me} PARIS.- D'accord, je comprends. En fait, nous ne savons pas s'ils l'ont demandé ou pas.

Driss, veux-tu dire quelque chose à ce sujet ?

M. BERDAI.- Je voudrais bien confirmer que l'AMM ne préconise une poursuite de traitement que tant qu'un bénéfice est observé. C'est clair. Dès que le bénéfice n'est plus observé, selon l'AMM, on arrête le traitement. La question, comme cela a été souligné au cours de la présentation de ce dossier, est de savoir quelle va être la différence entre l'usage que certains pourront avoir et le « bon usage » qui est par rapport au référentiel de l'AMM. Je pense que notre exercice est de rester dans le cadre des avis émis par les autorités compétentes, donc l'AMM et la commission de la transparence.

En effet, quand on voit que dans l'essai clinique, dans le bras traité, on a deux tiers des patients inclus qui voient leur dose augmentée, par rapport à cette formulation de l'AMM, surtout constatant l'effet qui paraît sur la figure, cela met aussi l'industriel en difficulté puisqu'il y a un porte-à-faux avec l'évaluation. L'industriel dans sa réponse, malheureusement, se dessert. Je rejoins l'avis qui a été exprimé. Je voulais juste souligner l'intitulé de l'AMM.

M^{me} PARIS.- D'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour être plus exact, nous aurions dû indiquer « ne préconise pas » et non pas « n'est pas retenu ».

M^{me} PARIS.- Pouvons-nous revenir à la diapositive précédente ? Je pense que nous allons tout voter en une fois. De toute façon, il n'y a qu'une demande de requalification et il y a plusieurs arguments.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a une réserve majeure qui fait l'objet d'une unique demande de requalification.

M^{me} PARIS.- D'accord. Ce que nous vous proposons aujourd'hui, c'est d'accepter le rejet de la demande de requalification de l'industriel. C'est là-dessus que nous votons. Votons-nous tout de suite ou tout à la fin également ? À ton avis, Alexandre, quel processus est le plus simple ?

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Je dirais que sur les auditions, nous pouvons voter tout de suite.

M^{me} PARIS.- Faisons comme cela. Y a-t-il d'autres commentaires avant que nous ne votions ? Non ? Je propose que nous votions sur ce rejet de la demande de requalification.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Concernant cette phase contradictoire, il est proposé de maintenir les conclusions initiales et donc la réserve majeure. Je vous demande donc si vous êtes favorables au maintien des précédentes conclusions de la CEESP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 22 voix

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Nous avons 22 votants pour ce vote et 22 voix pour.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup.