



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 septembre 2022

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 (CT-19825) – Examen – Extension d'indication

Pierre Cochat, Président. - On va passer à AYVAKYT.

Madame Luzio, pour la HAS. - Il n'y a pas de déport sur le dossier AYVAKYT.

Un chef de projet pour la HAS. - Bonjour. Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité AYVAKYT qui est à base d'avapritinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, qui est en forme de comprimé. C'est une demande d'inscription sur les deux listes Sécurité sociale et Collectivités, dans l'indication qui est la suivante : en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive, de mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique, et la troisième entité qui regroupe la mastocytose avancée et la leucémie à mastocytose. Le produit a eu cette AMM le 24 mars 2022. Je vous rappelle que le produit a été examiné par la CT pour une demande d'accès précoce post-AMM le 21 juillet, pour lequel vous avez accordé un avis favorable pour l'utilisation en AP POST-AMM, qui a été ensuite entériné par un avis du collège de la Haute Autorité de Santé.

Un bref rappel sur la pathologie et sur le plan épidémiologique surtout. La mastocytose systémique est un néoplasme clonal rare des mastocytes constituant un groupe hétérogène d'hémopathies malignes acquises et chroniques, liée à une prolifération anormale de mastocytes dans différents tissus, comme la moelle osseuse, la peau, le tractus digestif, l'os, etc. C'est une maladie rare, avec une incidence qui est comprise entre 0,021 pour 10 000 personnes à 0,89 pour 10 000 personnes en Europe. Elle touche préférentiellement les individus caucasiens, sans prédominance de sexe. Elle est essentiellement observée chez l'adulte, avec un âge moyen au diagnostic de 60 ans.

Selon le degré d'infiltration des organes, on qualifie de signes B quand les organes sont infiltrés et quand il y a des signes d'insuffisance de ces organes, on parle de signes C. Le sujet que l'on aborde aujourd'hui, c'est avec une atteinte d'organes dans notre indication.

La mastocytose systémique se divise en mastocyte systémique non avancée et mastocytose systémique avancée. Le sujet d'aujourd'hui, c'est celle qui est avancée qui représente 5 à 10 % des patients atteints de mastocytose systémique. Elle est caractérisée par les trois entités qu'on a citées au préalable, c'est-à-dire la forme agressive, la forme qui est associée à une hémopathie maligne et la leucémie à mastocytes.

Le dossier que l'on examine aujourd'hui repose sur les mêmes données que pour l'AP que vous avez accordées le 21 juillet 2022. Il repose sur une étude de phase II non comparative qui s'appelle PATHFINDER, et sur des données de comparaison indirecte qui ont été analysées par Sylvie Chevet.

Sur la phase II non comparative, on avait deux cohortes. Une cohorte 1 qui a regroupé des patients atteints de mastocytose systémique avancée avec des signes C, donc avec atteinte d'organes. Il y avait une cohorte 2 qui regroupait des patients atteints de mastocytose systémique sans atteinte d'organes. La deuxième cohorte ne nous intéresse pas. Ce n'est pas celle qui pour laquelle a été accordée l'AMM. On ne se penche que sur la première cohorte, qui a regroupé dans l'inclusion 107 patients. 67 patients avaient reçu au moins un traitement

systémique antérieur et ont été traités par avapritinib à la posologie de 200 milligrammes, par voie orale par jour. C'est conforme au libellé de l'AMM et sa posologie.

67 patients qui ont été inclus, par contre, l'évaluation a apporté uniquement sur 47 patients atteints de mastocytose avancée et évaluable selon les critères récents qui s'appellent les mIWG-MRT-ECNM, ce sont des critères internationaux récents. On a connu pas mal de modifications sur les critères d'évaluation de la mastocytose. Pour cet effectif, on note qu'environ trois quarts des patients, 78,7 %, ont déjà reçu un traitement antérieur par la **midostaurine**, le RYDAPT. Le RYDAPT étant préconisé en première intention, on s'intéresse à des patients qui sont en échec à RYDAPT pour les trois quarts, et des patients à partir de la deuxième ligne de traitement.

Le critère principal pour cette étude était le taux de réponse global. On a noté un taux de réponse global chez 28 des 47 patients, soit un taux de 59,6 %, dont une réponse complète. Le reste, ce sont des réponses partielles. Le délai médian pour obtenir cette réponse était d'environ deux mois, 1,94 mois. Les durées médianes de réponse, la durée médiane de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été atteintes, avec un suivi médian disponible de 14,6 mois. Les données de qualité de vie, comme on est sur une étude non comparative, n'ont pas de valeur de démonstration.

Sur le plan tolérance, on a des arrêts de traitement pour événements indésirables qui ont concerné 18,3 % des patients, et l'incidence des événements indésirables graves supérieurs ou égal à trois a concerné trois quarts des patients, 76,4 %. C'étaient principalement des événements hématologiques tels que la thrombopénie, la leucopénie et l'anémie. Il y a eu deux événements indésirables d'intérêts particuliers qui sont notés par ailleurs dans le PGR. Ce sont les troubles cognitifs, 19 % et des hémorragies intracrâniennes. Celles-ci ont concerné 26 % de patients à trois mois, avec un délai médian de survenue de cet événement de douze mois. Ces deux événements, comme je vous le disais, sont surveillés et sont dans le PGR, avec l'intérêt le plus important de suivi pour ces deux événements.

Nos deux experts sont Sylvie Chevret pour la partie méthodologie, comparaison indirecte. Sur le plan clinique, c'est Etienne qui a expertisé le dossier. Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR IV et pas d'ISP. Par ailleurs, on a eu une contribution d'une association ASSOMAST qui a été lue, à l'époque, pour l'AP. Je laisserai peut-être Jean-Pierre reparler s'il le veut. Voilà pour les points sur ce dossier.

Pierre Cochat, Président. - Merci. Peut-être Etienne et Sylvie.

Etienne Lengliné, Vice-Président. - Je vais faire assez rapidement parce que le chef de projet a largement débroussaillé le dossier sur la maladie, et on en a déjà discuté aussi lors de l'examen de l'autorisation d'accès précoce. Vous avez remarqué que j'ai recyclé mon rapport.

En effet, les mastocytoses sont des maladies extrêmement rares, qui sont très hétérogènes, à la fois en termes de tableaux cliniques et d'infiltrations d'organes, et également de gravité et d'agressivité clinique. Les durées de survie globales sont variables en fonction des situations pour lesquelles il y a eu un certain nombre de scores pronostics qui ont été établis sur des cohortes rétrospectives. C'est parfois aussi associé à une autre hémopathie, généralement une hémopathie myéloïde. Cet ensemble rend le fait qu'il n'y ait en effet pas vraiment de

standards de traitement. Il n'y a peut-être pas de *guidelines*. C'est surtout que les options de traitement sont mal hiérarchisées.

Mais dans les faits, la **midostaurine** est préconisée maintenant, en première intention, parce que c'est la seule qui a eu une AMM dans cette situation, avant AYVAKYT, avec une étude qui était vraiment très similaire à l'étude que l'on voit aujourd'hui. C'était une phase II mono-bras, avec comme critère de jugement un taux de réponse qui était d'ailleurs évalué d'une façon un peu différente. Ce n'était pas les critères de réponse qui sont maintenant bien établis, avec un consensus international sur les critères de réponse. Mais en gros, on voyait un taux de réponse qui était entre 50 %, quand c'étaient les critères de leur étude, et plutôt 28 % quand c'étaient des critères qui se rapprochaient des critères qui sont utilisés dans l'étude actuelle.

Après la première ligne, il n'y a pas vraiment de standards de traitement. Il y a historiquement la cladribine de CDA ou l'interféron alpha qui est utilisé, avec également des niveaux de preuves qui sont très faibles. Ils sont encore plus faibles que la **midostaurine**, puisque ce sont plutôt des revues de cas ou des cohortes rétrospectives. En situation d'échec de la première ligne, on peut considérer que le besoin médical est quasiment non couvert, de ce fait. On est, du coup, dans une situation compliquée parce qu'en effet, il n'y a pas eu de comparaison directe. On peut regretter qu'une étude randomisée n'ait pas été menée en première ligne contre **midostaurine**. Cela aurait été intéressant, pour apprécier au moins la quantité d'effets par rapport à la **midostaurine**.

L'étude pivot, le chef de projet en a parlé, on retrouve sur des critères de réponse utilisés dans l'étude, qui sont des critères consensuels et internationaux, qui prennent en compte en gros les signes liés aux infiltrations mastocytaires d'organes, il y a un taux de réponse qui est dans les *ranges* observés avec **midostaurine** en première ligne. Ils sont pertinents cliniquement dans le sens où cela répond à des besoins médicaux liés à la maladie, mais ils ne sont tout de même pas très robustes. Parce que ce score de réponse peut être lié, pour certains critères, à un bénéfice clinique mesuré par l'investigateur ou mesuré de façon subjective. Un critère de survie globale ou de qualité de vie aurait été plus probablement plus satisfaisant et plus robuste pour apprécier le bénéfice clinique.

Sur la toxicité, il n'y a pas de choses majeures. Les signaux qui ont été identifiés au PGR peuvent être tout de même des signes qui sont liés à l'infiltration mastocytaire et à la maladie elle-même. C'est à voir, mais il n'y a pas de gros points de toxicité.

La quantité d'effets, je l'ai déjà dit, n'est pas vraiment appréciable en l'absence de comparaison directe. Le laboratoire fournit une comparaison indirecte qui a un certain nombre de biais. Je pense que Sylvie va les rappeler, avec une cohorte de patients qui étaient issus des mêmes centres, qui avaient inclus dans l'étude pivot de cohorte historique. Ils font tout de même un effort de tentative d'appariement avec un score de propension. Il reste par contre, malgré l'appariement, des déséquilibres qui ne sont pas forcément très importants. Dans plusieurs de ces déséquilibres, ils vont plutôt dans le sens d'une gravité plus importante du groupe traité qui aurait dû peut-être défavoriser le bras AYVAKYT en termes de gravité. Malgré ses limites, il me semblait que cette comparaison indirecte, mais c'est vraiment quelque chose à discuter, était de meilleure qualité que celle qui avait été fournie dans le dossier **midostaurine**, puisque c'était une comparaison indirecte méthodologiquement moins

robuste, avec 26 patients d'un centre allemand, et des comparaisons brutes sans appariement.

Je plaide pour donner un SMR suffisant, essentiellement du fait du besoin médical qui n'est pas couvert dans cette situation de deuxième ligne. On a tout de même des données d'efficacité qui ne permettent pas d'apprécier la quantité des faits, mais qui existent. On avait donné avec le même type de dossier, un SMR faible, ASMR V à **midostaurine**. Mes propositions, c'était soit d'aligner et de faire comme **midostaurine** : SMR faible, ASMR V. Soit à discuter si l'on considère que malgré les limites méthodologiques de la comparaison indirecte, on a un signe qu'il y a peut-être un effet, puisqu'avec après appariement, ils retrouvaient un effet sur la mortalité globale par comparaison à cette cohorte de vie réelle, de mettre un peu plus que faible comme SMR, mais c'est à discuter.

Je vais laisser la parole à Sylvie et éventuellement, on rediscute après des on prend en compte ou pas cette comparaison indirecte, ou si on ne l'utilise pas du tout, et on fait comme **midostaurine**.

Sylvie Chevert, membre de la CT. - C'est une comparaison indirecte qui est faite sur données individuelles, donc comme l'a dit Etienne, je trouve qu'il faut les féliciter d'avoir tenté justement, après des données non comparatives, de fournir une estimation relative de l'effet de leur traitement. Dans le groupe traité, ils ont pu avoir les résultats malades des deux essais EXPLORER et PATHFINDER pour aboutir à une cohorte de 176 patients. Pour le groupe contrôle externe, ils l'ont recréé à partir des données des dossiers médicaux, comme l'a dit Etienne, des centres un peu experts, cinq centres européens et un site américain qui ont été sélectionnés ces malades sur les mêmes critères d'éligibilité. Ils ont récupéré 161 patients, quand ils ont exclu 20 qui n'avaient pas d'ECOG.

La particularité de cette étude, je ne sais pas si vous vous souvenez, c'est de ne pas travailler sur les observations sur les malades du groupe contrôle, mais sur les lignes. J'ai vérifié. Ils s'appuient sur un papier stats qui montre qu'effectivement, c'est plus robuste, même s'ils n'ont pas utilisé après dans l'analyse, s'ils n'ont pas stratifié l'analyse sur la ligne de traitement. Toujours est-il qu'ils ont fait une méthode de pondération inverse puisqu'ils avaient sur le score de propension qu'ils ont pu estimer à partir des données individuelles. On pourrait tout de même vérifier que ce qu'ils ont mis dans le score correspond à la plupart des variables pronostiques dans cette maladie. Je vous le cite, pour que ceux qui la connaissent puissent vérifier, ils ont mis l'âge, le sexe, la région, l'ECOG, l'anémie et la thrombopénie. Ils ont mis le sous-type de maladies, l'existence d'une atteinte cutanée, les globules blancs, la concentration de tryptases sériques, le nombre de mutations, le nombre de lignes antérieures et le type de traitement. Cela fait tout de même pas mal de variables, ce qui est plutôt une bonne chose puisque plus il y en a, plus on pense qu'on capture un peu les facteurs de confusion potentielle. Ils présentent après les résultats.

J'avais deux choses à dire. La première, c'est qu'ils ne peuvent pas s'empêcher de nous donner tout de même tous les résultats sur les données non pondérées, en fait, sur des données qui sont biaisées puisque les deux groupes, comme l'a dit Etienne, présentent des différences avant pondération. Il y a des différences persistantes aussi après pondération, notamment sur l'ECOG, sur le fait d'avoir des mutations qui ont été testées, si c'est important, et sur le type de traitements antérieurs aussi. Vous pouvez vérifier, mais il y a une proportion différente des

malades qui ont reçu par exemple du **midostaurine**. Les différences sont relativement importantes.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est qu'effectivement, ils montrent un résultat favorable pour leur traitement. Ce qui m'a gênée, c'est qu'ils ne peuvent pas s'empêcher aussi, je ne sais pas si vous avez vu, de nous donner des comparaisons multiples sur des taux de survie à 3 mois, à 6 mois, à 9 mois, à 12 mois, à 18 mois, à 24 mois, à 36 mois, à 48 mois. Cela les dessert, c'est ridicule, parce qu'ils avaient un HR de l'ordre de 0,4. Je ne vois pas l'intérêt d'aller chercher à voir à partir de quand il y a une différence, surtout qu'ils les font sur les données non pondérées et pondérées.

En bref, il faudrait que les experts vérifient bien que les différences résiduelles sont vraiment en faveur du groupe traité pour essayer de comprendre dans quel sens cela a pu jouer, s'il y a des différences et un biais de confusion résiduelle qui persiste. Dans quel sens a-t-il pu jouer ? C'est essentiellement le problème. Comme l'a dit Etienne, si, on pense qu'on a défavorisé le bras traité tant mieux, alors on peut aller vers une ASMR IV. Si l'on pense que les différences résiduelles contribuent à favoriser le bras avapritinib, je resterai sur une ASMR V.

Pierre Cochat, Président. - OK. Très bien. Etienne.

Etienne Lengliné, Vice-Président. - Non, mais on fera peut-être le débat après. Il y a une association aussi.

Pierre Cochat, Président. - Oui, c'est vrai.

Catherine Simonin, membre de la CT. Je vais la présenter. C'est l'association ASSOMAST, elle est non agréée. Elle compte 87 adhérents. Elle vit de dons et d'adhésions. C'est un regroupement d'usagers atteints de mastocytose.

Sur la méthodologie, vu la rareté et la gravité de la maladie, l'enquête statistique n'a pas pu être réalisée, elle l'a été dans les réseaux sociaux pour remonter des données, mais vu la longévité de vie des personnes, cela a été difficile de les contacter. Après, ils déplorent l'éloignement des centres d'expertise qui obligent les patients à se déplacer, l'évolution grave de cette maladie avec un dysfonctionnement de la moelle osseuse, des défaillances d'organes, une altération de la fonction hépatique, une ascite, une atteinte squelettique avec d'importantes lésions ostéolithiques et des fractures, et des pathologies, une malabsorption. Devant la gravité de la maladie s'ajoute la précarité financière, car les aides sociales n'ont pas le temps d'être mises en place, que la précarisation est déjà là.

Pour les accompagnants et les aidants, évidemment, il y a une souffrance psychologique, quand les aidants restent, il est précisé. Cela mobilise un aidant à temps plein, il y a donc une précarisation vraiment de la vie sociale.

Au niveau de la vie intime et sexuelle, ce n'est pas vraiment un sujet.

Après, ils font la revue des traitements existants. Je ne vais pas y revenir puisqu'Etienne en a parlé.

Ce qu'ils aimeraient, c'est avoir accès à une molécule de plus dans l'arsenal thérapeutique. C'est toujours une chance pour eux. Ensuite, c'est une molécule sous forme de comprimés qui ne nécessite pas des hospitalisations, ce qui crée vraiment un avantage par rapport à tout ce qui est injection centrale.

En conclusion, la molécule qui changera la donne face à la chimiothérapie, ils considèrent que cela peut être celle-là. Sa galénique sous forme de comprimés est très appréciable. J'en ai terminé. Merci.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Nous avons plusieurs questions. Jean-Christophe, d'abord.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Bonjour à tous. Une question pour Etienne. Je suis très étonné par le taux d'hémorragie intracrânienne. J'ai, de tête, plus de 20 %. Est-ce imputable aux médicaments ? Est-ce imputable à la thrombopénie sous-jacente et donc à la maladie hématologique au sens large ? Merci.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, c'est vraisemblable. Ce sont des patients qui peuvent avoir des infiltrations de la moelle osseuse importante et qui, de ce fait, ont une thrombopénie centrale qui peut favoriser diverses hémorragies, y compris intracrâniennes. Il y a peut-être un peu plus d'hémorragies intracrâniennes qu'attendu par rapport à la thrombopénie. Le système nerveux central est vraiment un site d'infiltration mastocytaire habituel. Il peut y avoir vraiment aussi une infiltration spécifique de mastocytes anormaux au niveau du système nerveux central. C'est bien connu et cela peut éventuellement même donner des symptômes. C'est probablement plus lié à la maladie qu'aux traitements.

Un chef de projet pour la HAS.- Je rajoute juste un chiffre.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Pardon. Inhiber ces kits, cela peut aggraver les cytopénies.

Un chef de projet pour la HAS.- Dans l'AMM, ils rajoutent que 3,2 % des hémorragies sont survenues indépendamment de la thrombopénie, mais la majorité, en partie, il y avait la thrombopénie.

Pierre Cochat, Président.- OK. Une question de Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, c'est pour revenir sur les mêmes sujets, parce qu'Etienne a dit finalement que la tolérance était satisfaisante, qu'il y avait assez peu d'effets indésirables. Je me rappelle avoir été rapporteur du dossier d'AYVAKYT dans les GIST. Je me souviens qu'on était frappé par l'existence d'effets secondaires neurologiques importants et pas bien expliqués, notamment de confusion, de troubles des fonctions supérieures, et qu'il y avait déjà dans les GIST, alors qu'il n'y a pas de thrombopénie, des hémorragies cérébrales qui étaient signalées. Il n'y a pas que l'effet de la thrombopénie, il y a probablement un effet spécifique du médicament.

Je pense tout de même que ce sont ces effets secondaires qui sont importants et qui altèrent certainement la qualité de vie, doivent tout de même être mis en balance avec le bénéfice.

Pierre Cochat, Président.- OK. Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, je voulais demander à Etienne quelle était la durée de la réponse, quand il y a une réponse, et si l'on a des idées sur les mécanismes d'échappement ou de résistance.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je parle sous le contrôle du chef de projet, mais dans l'étude de phase II, la majorité des patients qui étaient en réponse, parmi les 28 répondeurs, 26 n'avaient pas progressé à la date de l'analyse. Il n'y avait pas de médiane. La médiane était non atteinte de durée de réponse.

Un chef de projet pour la HAS.- Je confirme.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Le suivi médian n'était pas non plus énorme et n'est pas non plus très court. Il était à 14 mois. Le mécanisme de résistance n'est pas connu, mais c'est toujours pareil, on suspecte qu'il y a des mutations de résistance qui sont sélectionnées au niveau du site d'inhibition. Cela reste un inhibiteur de tyrosine kinase qui est compétiteur de l'ATP, comme la plupart des autres. Par analogie, ce n'est pas connu dans ce contexte spécifique, mais c'est vraisemblablement par analogie à tous les autres, ce sont des mutations de la poche ATP.

Pierre Cochat, Président.- OK. Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Oui, par rapport à son usage, même si l'accès précoce est très précoce puisqu'il date du mois de juillet, sait-on numériquement combien de patients ont été exposés à ce traitement, soit dans le cadre d'une ATU nominative, soit dans le cadre d'essais cliniques en France ?

Un chef de projet pour la HAS.- Ah, il n'y en avait pas. L'accès précoce, pour l'instant, nous n'avons pas de chiffres. C'est tout récent et je ne sais même pas si la mise en œuvre est effective parce qu'il fallait sélectionner un centre de CRPV. On n'a pas encore le plan pour le suivi CRPV jusqu'à présent.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Une question d'ailleurs à ce propos : cela fait deux mois maintenant, c'est à la fois récent et pas tant que cela, les accès précoces ne peuvent pas être mis en place alors que cela a fait deux mois, alors qu'on avait dit que l'intérêt de l'accès précoce était dans les semaines qui suivent. Là, cela va faire deux mois et ce n'est toujours pas en place. C'est comme cela pour tous les accès précoces ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Les laboratoires s'engagent à mettre à disposition dans le cadre de l'accès précoce dans les deux mois suivant la notification de la décision. Dans les deux mois, ce sera effectif, mais ils ont jusqu'à deux mois pour mettre à disposition.

Pierre Cochat, Président.- Que se passe-t-il si justement ces deux mois sont dépassés sans mise à disposition ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il faudrait que je revoie les décrets, je ne sais plus exactement. C'est peut-être une pénalité, je ne sais plus exactement. On n'a pas eu le cas.

Pierre Cochat, Président.- Je n'en ai pas été informé, mais sur les principes. Dominique.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- J'avais une question. Sera-t-il disponible en officine, du fait qu'il est en comprimé ? Est-il prévu qu'il soit dédié en officine ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est la demande du laboratoire sur les deux listes Sécurité sociale et Collectivités.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- OK, parce qu'apparemment, il est mis en flacon, se présente sous forme de flacon vrac. Pouvez-vous me confirmer ce conditionnement ?

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a plusieurs dosages. Je les ai écrits sur le document préparatoire. Il y a plusieurs dosages et tous seront utiles en fonction de la tolérance. C'est du 25, 50, 100 ou 200 milligrammes, sachant que la posologie, c'est 200 milligrammes par jour. Les flacons, je les ai mentionnés à la dernière page du document préparatoire. Ce sont des boîtes de 30.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Donc en flacon, ils ne sont pas conditionnés en plaquettes unitaires. Pour moi, le flacon vrac n'est pas adapté à un cytotoxique. Je trouve qu'au niveau du conditionnement, il pourrait mieux faire. Parce que, vous ouvrez le flacon quand vous prenez la pilule, forcément, il peut y avoir du produit qui se répand.

D'autre part, je voulais savoir aussi : apparemment, il est métabolisé par le cytochrome P 450. Il faut penser aux interactions médicamenteuses. Je pense que ce sont des patients qui sont polymédicamentés. A ce sujet, avez-vous des éléments ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je ne les ai plus en tête, mais c'est vrai qu'ils sont cités dans le RCP. Toutes ces interactions ont été étudiées, bien sûr. Elles sont citées dans le RCP. Je n'ai plus en tête avec quoi on doit augmenter la dose, la baisser ou contre-indiquer, mais c'est cité dans le RCP.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Mais au niveau du conditionnement, on n'a aucun moyen d'intervenir là-dessus ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je ne sais pas. Vous avez parlé de flacons, c'étaient des comprimés pelliculés, mais je ne sais pas si cela se présente en boîte sous blisters.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- C'est ce que j'ai lu. Maintenant, peut-être que je n'ai pas une bonne information là-dessus.

Un chef de projet pour la HAS.- Mais je vérifierai.

Jacqueline HADDAD, ANSM.- Dans la Bluebox, il est effectivement marqué flacon, et ce sont des boîtes de 30. Je remonte de toute façon l'information.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Juste pour compléter sur les questions d'interaction médicamenteuse. Les patients qui ont des mastocytoses sont en général particulièrement sensibilisés au problème de prises médicamenteuses. Ils ont tendance à appeler leur centre expert assez facilement, on voit cela dans les divers tableaux, même dans les mastocytoses indolentes, mais il peut y avoir des symptômes liés à la dégranulation mastocytaire, avec des sortes d'anaphylaxies qui font qu'il y a une vigilance très particulière sur les médicaments. En

général, les patients sont assez prévenus de ne pas prendre un médicament sans l'avoir demandé au médecin qui les suit.

Pierre Cochat, Président.- OK. Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Afin d'y voir un peu plus clair avant le vote, Etienne et Sylvie, le SMR doit être globalement le même, puisque le niveau de preuve est à peu près le même que pour **midostaurine**, donc cela va être un SMR faible, si j'ai bien compris. Par contre, quant à l'amélioration du service médical rendu, Etienne était plutôt rassuré. Or il semble que les signes, et ce qu'a dit Hugues en particulier, que l'effet bénéfique qu'il pourrait avoir soit contrebalancé par les troubles neurologiques, voire les saignements. On se positionnerait plutôt sur une ASMR V. Qu'en pense le bureau ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Pour moi l'ASMR est forcément de niveau V puisqu'on n'a pas de comparaison qui permette de mesurer, d'avoir une idée robuste de la quantité d'effets ou de la quantité d'effets additionnels, par rapport à la prise en charge habituelle. C'est en général ce qu'on met.

Après ma question, c'était si on fait vraiment par analogie à la **midostaurine**, on donne un SMR faible. SMR insuffisant, cela me semble difficile vu le besoin médical, vu les données qu'on a et vu le dossier **midostaurine**. Je me posais la question de savoir s'il ne fallait pas mettre un SMR modéré ou un SMR important en prenant en compte que, malgré ses limites, la comparaison indirecte était de meilleure qualité que le dossier **midostaurine**. Elle apporte quelques éléments qui sont plutôt en faveur d'une efficacité sur la survie des patients, lié au fait que c'est ce qu'on a discuté tout à l'heure. Avec les déséquilibres qui persistaient au moment de la comparaison, ils défavorisaient plutôt le groupe AYVAKYT, et qu'ils trouvent malgré tout un bénéfice.

C'est une question qui est ouverte et merci d'avoir lancé le débat sur ce point. Ma position était plutôt SMR modéré, ASMR V, mais c'est à discuter. Après une ASMR IV avec une étude aussi peu robuste, c'est tout de même... Il y a aussi l'enjeu de toxicité qu'a rappelé Hugues, merci parce que je ne me souvenais plus que l'on avait discuté de cela pour le dossier GIST. Il y a aussi le fait que le critère de jugement de l'étude de phase II, a une pertinence clinique qui n'est pas extrêmement robuste non plus. Ils n'ont pas pris un critère de jugement de survie globale dans l'étude de phase II.

Pierre Cochat, Président.- Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, rapidement. A contrario, vu la rareté et l'hétérogénéité de la pathologie, on peut également comprendre qu'il n'y ait pas d'étude.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il n'y en a pas, il n'y en a jamais eu. Il n'y a aucune étude comparative qui a été menée dans cette pathologie, jamais.

Pierre Cochat, Président.- Michel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je reviens sur ce qu'a dit Sylvie et je suis assez d'accord avec elle. Si l'on considère que la comparaison indirecte a une certaine valeur à ce moment-là, cela joue sur l'ASMR et pas sur le SMR. Parce qu'à ce moment-là, cela montre, quelles que soient

les lignes de traitement, et vous avez dit que tout cela avait été pris en compte, dans cette ligne de traitement, cela fait mieux que tout le reste. Le SMR est faible parce que l'étude en elle-même n'est pas comparative au sens premier de l'étude elle-même. Mais si vous, si vous admettez que la comparaison indirecte a un certain sens, je pense qu'elle joue plus sur l'ASMR que sur le SMR. Qu'en pense Sylvie ? J'ai l'impression que c'est comme cela qu'elle l'interprétait et que je l'interprète moi aussi.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Si. Sinon si on part du principe que ces comparaisons indirectes n'apportent jamais d'informations, ce n'est pas la peine de les regarder. C'est un peu le sentiment que j'ai, effectivement. Je trouve que, comme l'a dit Etienne d'ailleurs, elle est beaucoup mieux faite que dans le dossier. Il y a des défauts qui sont plus faits que le laboratoire veut tellement nous prouver que cela marche mieux, qu'il en fait trop. C'est plus ce que je vois, et cela les pénalise. Mais ce qui a été fait me semble relativement de bonne qualité. Surtout si on part du principe, comme vous l'avez dit sur un plan clinique, que les différences résiduelles défavorisent le bras traité.

Mais le reste, statistiquement, c'est correct. Soit on pense que ces méthodes n'apportent jamais d'informations, et qu'on restera toujours à des ASMR V. Sinon, je trouve que, par rapport à ce que tu dis, Etienne, sur le fait que l'ASMR, c'est l'information sur la taille de l'effet et la qualité de la démonstration, on peut se poser la question. Je suis d'accord avec ce qui vient d'être dit.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je suis en train de reprendre la doctrine et en effet, la qualité de la démonstration devrait normalement valoriser plutôt l'ASMR.

Pierre Cochat, Président.- Tout dépend de la valeur que l'on donne à cette comparaison indirecte. C'est vrai que Sylvie, pour une fois, est plutôt positive. Il y a une remarque d'Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Sylvie, j'ai entendu, je partage comme Michel, mais tu ne mets pas en balance le côté négatif. On attendrait un bénéfice net et le bénéfice net doit tenir compte aussi des événements indésirables. J'ai tout de même compris que les événements indésirables étaient (*inaudible 0.54.07*) et cela contrebalance un peu ce bénéfice peut-être.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- C'est sûr qu'ils n'ont étudié que des critères d'efficacité et aucun critère de tolérance. C'est ce que je me suis dit d'ailleurs, j'allais oublier de le dire. Effectivement, dans un essai, on n'évalue pas que l'efficacité, il y a la tolérance. Là, ce que l'on peut mettre en avant sur la qualité de la démonstration, c'est qu'ils ont oublié un critère, certes.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est la survie globale, leur critère.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Tout à fait, il y a la durée de traitement, je dois avouer que je n'ai pas très bien compris l'intérêt de ce critère. Puis ils ont fait la variation de tryptase sérique, mais comme c'est la variation maximale sur deux mois, je ne sais pas trop comment l'interpréter sur des données observationnelles. Cela me semble un peu difficile à interpréter.

Pierre Cochat, Président.- Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- La première question, c'est si dans cette comparaison indirecte, la **midostaurine** est incluse, ou est-ce simplement par rapport au « traitement habituel » ?

Le commentaire, ce serait la première fois à ma connaissance qu'une comparaison indirecte au sein d'une évaluation de la CT joue un rôle majeur dans la valorisation. Dans la doctrine, les choses sont-elles bien détaillées, et en particulier ce que vous venez de dire en ce qui concerne le fait de prendre en compte non seulement l'efficacité, mais la balance bénéfice/risque, etc. ?

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Il y a une réunion le 4 octobre qui m'a l'air dédiée un peu à cela, si j'ai bien compris.

Pierre Cochat, Président.- C'est cela.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Pour répondre à la première question, ils pourront prendre n'importe quelle ligne, n'importe quel traitement pour leur maladie, en dehors de l'avapritinib.

Pierre Cochat, Président.- On va voter. Pour le SMR, je ne pense pas que l'on ait à voter suffisant ou insuffisant. C'est un SMR suffisant. La question est entre faible ou modérée. L'élément de comparaison indirecte impacte l'ASMR. Il y avait un V pour la **midostaurine**. La question se pose avec un IV, compte tenu du poids qu'on peut donner à la qualité de cette comparaison indirecte. Il n'y avait pas de demande d'ISR, si je me rappelle bien. Je vous propose que l'on passe au vote.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous allons voter le niveau de SMR et le niveau d'ASMR dans le même temps.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR faible : 20 voix

SMR faible : 9 voix

Absention : 1 voix

ASMR IV : 15 voix

ASMR V : 4 voix

Abstention : 1 voix

Pierre Cochat, Président.- On ne détaille pas chaque fois, mais là, le vote a été particulièrement serré. Dans ces cas, c'est intéressant. Ne le détaille pas, mais de temps en temps, on te le demandera, c'est vrai.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste une question, Pierre. Dans l'avis, on mentionnera qu'on prend en compte finalement les conclusions sur la comparaison indirecte, pour la première fois.

Pierre Cochat, Président.- « Pour la première fois », je ne sais pas s'il faut que l'on mette « pour la première fois ».

Un chef de projet pour la HAS.- Non, pas le mot « la première fois », mais pour la première fois, habituellement, il y a toujours des déséquilibres et cela rejette un peu les conclusions.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis d'accord, il y avait eu une expérience, une première fois d'une comparaison indirecte que Sylvie avait soulignée et que nous avions prise en compte. Je ne sais plus pour quel médicament, mais ce n'est pas la première fois.

Sylvie Chevert, membre de la CT.- Je ne me souviens plus, mais ce n'est pas la première fois.

Pierre Cochat, Président.- Non, mais il ne faut pas le mettre de toute façon.

Je propose qu'on ne passe pas tout de suite à Imfizy parce que Patrick n'est pas là, je pense.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire