

Décision n°2023.0057/DC/SEM du 16 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité QINLOCK

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 16 février 2023.

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0075 du 18 février 2022.
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE reçue le 4 novembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 14 novembre 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 16 novembre 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 21 novembre 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 25 janvier 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 18 février 2022 à la spécialité QINLOCK du laboratoire PHARMA BLUE dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints de tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI) avancée qui ont été précédemment traités avec au moins trois inhibiteurs de kinase, dont l'imatinib » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Le collège rappelle que la doctrine d'évaluation de la HAS relative aux autorisations d'accès précoce précise que tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité à moins de dix pour cent.

Article 2

La directrice 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 16 février 2023.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****ripréтиниб
QINLOCK 50 mg,
comprimé****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM****Projet d'avis - 25 janvier 2023**

- Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)
- Adultes
- Secteur : ville et hôpital

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

L'essentiel

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :
« traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib. »

Avis de la Commission

Motif de l'examen	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée	Indication de l'AMM et de l'accès précoce en cours : « QINLOCK (ripréтинib) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib. »
Critères d'éligibilité à l'accès précoce	
Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie	La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
Traitement approprié	Il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
Mise en œuvre du traitement	La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée.
Caractère présumé innovant de la spécialité	QINLOCK (ripréтинib), dans l'indication considérée, est toujours susceptible d'être innovant.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Indication	4
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Données soumises à l'appui de la demande de renouvellement	5
4.1	Données du rapport de synthèse (18/02/2022 – 18/09/2022)	5
4.2	Données de pharmacovigilance	5
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
5.2	Existence de traitements appropriés	6
5.3	Mise en œuvre du traitement	6
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
6.	Conclusions de la Commission	7
7.	Recommandation de la Commission	8
8.	Informations administratives et réglementaires	8

1. Contexte

Il s'agit de la demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM de QINLOCK (ripréтинib), comprimé, délivrée le 18/02/2022 dans l'indication du « **traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique¹. Les tumeurs stromales gastrointestinales non résécables ou métastatiques sont des tumeurs mésoenchymateuses rares et graves qui engagent le pronostic vital. Cette spécialité a obtenu une AMM européenne (procédure centralisée) dans cette indication le 18/11/2021.

Pour rappel, QINLOCK (ripréтинib) est le premier médicament indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) avancées, chez des patients ayant déjà reçu au moins trois inhibiteurs de tyrosine kinase, dont l'imatinib (4^{ème} intention ou plus). Il s'agit d'un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase qui a le statut de médicament orphelin depuis le 12/10/2017 et qui était disponible en France, selon la procédure d'ATU nominative depuis octobre 2019 dans le traitement des « tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) inopérables ou métastatiques, chez les patients ayant déjà reçu au moins trois lignes de traitement par ITK (inhibiteurs de tyrosine kinase, dont l'imatinib). » Le laboratoire a aussi déposé une demande d'inscription dans l'indication AMM, sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du présent code. La Commission de la Transparence a rendu un avis favorable au remboursement dans le périmètre de l'AMM le 9/03/2022 (SMR important, ASMR III (modérée) dans la prise en charge des GIST non résécables ou métastatiques en 4^{ème} ligne de traitement ; impact supplémentaire attendu sur la santé publique). La Commission avait « souligné l'effort de développement clinique mis en place pour l'évaluation du bénéfice clinique dans cette maladie rare et à ce stade d'évolution². La population cible des adultes atteints de GIST au stade avancé et éligibles à une 4^{ème} ligne de traitement ou plus serait comprise entre 160 et 200 patients en France. Un total de 81 patients ont été traités par QINLOCK fin octobre 2022.

2. Indication

➔ **Indication concernée par la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce**

« **traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib.** »

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP (pas de changement depuis le précédent examen).

¹ Décision du collège de la HAS du 02/12/2021 relatif à QINLOCK. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318454/fr/qinlock-ripretinib

² Avis de la CT du 09/03/2022 relatif à QINLOCK. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324543/fr/qinlock-ripretinib-gist

4. Données soumises à l'appui de la demande de renouvellement

La commercialisation du médicament en France a débuté le 11/04/2022. **A l'appui de cette demande de renouvellement, le laboratoire fournit le rapport de synthèse pour la période du 18/02 au 18/09/2022, et des données de pharmacovigilance.**

4.1 Données du rapport de synthèse (18/02/2022 – 18/09/2022)

4.1.1 Exposition au médicament QINLOCK

Dans le cadre de cet accès précoce en France, depuis le 18 février 2022, parmi les 70 patients inclus dont 26 femmes (37%), 68 ont reçu QINLOCK (ripréтинib) (1 patient étant décédé avant de recevoir QINLOCK (ripréтинib) et 1 patient n'ayant pas été exposé au médicament).

Entre la date de référence internationale du développement (15 mai 2021) et la date de collecte des données du PBRER n°03 (14 mai 2022), 975 sujets ont reçu le médicament à l'étude dans les essais cliniques du riprétinib. Depuis l'approbation de QINLOCK (ripréтинib) le 15 mai 2020 aux USA, l'exposition cumulée au riprétinib dans le monde est estimée par le laboratoire à 2 056 patients. Selon le DSUR n°7 couvrant la même période, le nombre cumulé de patients exposés au riprétinib dans les études menées en Chine est de 93 patients ; 55 patients supplémentaires ont reçu du riprétinib de manière cumulative dans le cadre du « Compassionate Use Program (CUP) » aux États-Unis.

4.1.2 Caractéristiques de la maladie

Parmi les 70 patients :

- 39 patients étaient porteurs d'une mutation de l'exon 11, 11 patients de l'exon 9 et 2 patients de l'exon 13. Neuf patients étaient porteurs de mutations sur deux exons et deux patients de mutations sur l'exon 11 avec un gène PDGFRA de type sauvage. Cinq patients avaient un profil mutationnel inconnu et deux des mutations autres.
- 4 patients ne répondaient pas aux critères d'éligibilité n'ayant pas reçu trois traitements antérieurs avec des inhibiteurs de kinases, dont l'imatinib, puis le sunitinib et le regorafenib, et l'intolérance n'a pas été documentée. Auparavant, ces patients étaient sous ATU nominatives. Ils ont été inclus dans l'accès précoce post-commercialisation pour garantir la continuité du traitement.

4.1.3 Caractéristiques des prescripteurs

QINLOCK (ripréтинib) a été prescrit par 45 médecins spécialistes en oncologie, hépato-gastro-entérologie et gastro-entérologie.

4.1.4 Données de prescriptions

Parmi les 68 patients traités, 2 patients ont reçu 150 mg de riprétinib deux fois par jour et 4 patients 100 mg de riprétinib une fois par jour ; 1 patient a reçu 50 mg un jour sur deux en raison d'une intolérance au médicament.

4.2 Données de pharmacovigilance

4.2.1.1 Données nationales

Dix cas ont été notifiés en France dans le cadre de l'accès précoce pendant la période couverte par ce rapport, dont un cas d'évolution fatale et trois cas graves.

Au cours de la période, vingt-deux (22) effets indésirables (EI) ont été rapportés dont dix-sept (17) non-graves mais treize (13) inattendus, et cinq (5) EI graves dont quatre (4) inattendus. Les EI graves décrits ont été : obstruction intestinale, perforation de l'intestin grêle, décès, progression de la maladie et l'hypertension. Un patient a eu des EI nécessitant une réduction de dose puis un arrêt définitif du médicament. Huit (8) patients des EI entraînant l'arrêt définitif du traitement ; pour sept d'entre eux, pour cause de progression de la maladie.

Aucun cas d'utilisation hors AMM ou autre situation spéciale n'a été signalé pendant la période de référence chez les patients inclus dans le programme français d'accès précoce.

4.2.1.2 Données internationales

Au cours de la période couverte par le PBRER et le DSUR, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié, clos, est sous surveillance ou en attente d'évaluation.

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

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

Les nouvelles données disponibles sont décrites au paragraphe 4. Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 18/02/2022).

QINLOCK (ripréтинib) reste destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 18/02/2022, la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie, dans laquelle la spécialité QINLOCK (ripréтинib) est indiquée en accès précoce, n'a pas été modifiée. **Hormis les soins de support, il n'existe toujours pas de comparateur cliniquement pertinent à QINLOCK (ripréтинib) dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.**

5.2.2 Traitements appropriés

Depuis la décision de la HAS en date du 18/02/2022, la Commission de la Transparence considère qu'il n'y a pas eu de modification des traitements appropriés.

➔ Conclusion

Il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 18/02/2022, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée. Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

5.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

QINLOCK (ripréтинib) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité ou de sa sécurité. Depuis la décision de la HAS en date du 18/02/2022, il n'y a pas de nouvelle donnée clinique d'efficacité disponible.

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

QINLOCK (ripréтинib) dans l'indication considérée, reste susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, avec un gain en termes de survie sans progression (27,6 semaines (IC95% [20,0 ; 29,9]) dans le groupe ripréтинib et de 4,1 semaines (IC95% [4,0 ; 7,3]) dans le groupe placebo, HR = 0,15 ; IC95% [0,09 ; 0,25]). Son profil de tolérance reste acceptable.

5.5.1 Conclusion

Ces nouvelles données ne sont donc pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité QINLOCK (ripréтинib) dans l'indication concernée.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, QINLOCK (ripréтинib) demeure présumé innovant.

6. 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 n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée.
- ➔ QINLOCK (ripréтинib), dans l'indication considérée, est toujours susceptible d'être innovant

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de QINLOCK (ripréтинib) dans l'indication considérée.

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

7. Recommandation de la Commission

La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de la demande de renouvellement complète : 14/11/2022 Date d'examen et d'adoption : 25/01/2023
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	QINLOCK 50 mg, comprimé 90 comprimés (CIP : 34009 302 436 4 0)
Exploitant et le cas échéant mandataire	PHARMABLUÉ
AMM	Date de l'indication AMM concernée par la demande (procédure d'octroi) : 18/11/2021 (procédure centralisée).
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut) : 12/10/2017 Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament à prescription hospitalière (PH) : oui Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) : oui.
Classification ATC	L01EX19

QINLOCK 50 mg,, 25 janvier 2023

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