



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 2024

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.

Examen - Extension d'indication - AYVAKYT 25 milligrammes (Mastocytose systémique indolente (ISM)) (avapritinib) - (CT-20798)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à AYVAKYT, dans la mastocytose systémique, qui va nous être présentée, avec un expert, le Docteur Gourguechon.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Je le fais rentrer. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité à titre exceptionnel étant donné sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la commission a souhaité auditionner le Docteur Gourguechon.

(Clément Gourguechon rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Gourguechon. Nous allons voir ensemble le dossier d'AYVAKYT qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on aura le rapport d'une association de patients, l'Association française des patients atteints de maladies du mastocyte. Ensuite, on vous laissera la parole, puis au Professeur Chevret, comme expert interne. J'aurai la contrainte de vous laisser un peu avant 15 heures, et c'est le Professeur Clanet qui prendra la présidence.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd'hui l'expansion d'indication du produit AYVAKYT qui est l'avapritinib 25 milligrammes en comprimé pelliculé, dans l'indication AMM suivante. AYVAKYT est indiquée pour le traitement des patients adultes atteints de mastocytose systémique indolente accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique. AYVAKYT a obtenu une AMM centralisée dans cette indication en décembre 2023. Dans le cadre de cette demande, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Concernant la stratégie thérapeutique, je laisserai la parole à notre expert pour détailler la prise en charge. Il faut noter que dans cette maladie, il n'y a pas de traitement curatif. L'objectif de la prise en charge de la mastocytose systémique indolente symptomatique est de contrôler les symptômes et les comorbidités. La prise en charge repose essentiellement sur l'éviction des facteurs déclenchants et sur un traitement symptomatique. Chez certains patients, la mastocytose systémique indolente symptomatique n'est pas contrôlée par un traitement symptomatique. Le PNDS préconise l'utilisation de quelques médicaments en hors AMM.

Concernant les données disponibles, le dossier repose essentiellement sur l'étude de PIONEER. C'est une étude de phase II qui s'est déroulée en trois parties. La première partie avait pour objectif de déterminer la dose optimale d'avapritinib. La dose a été de 25 milligrammes.

La partie 2 a été indépendante statistiquement de la première partie et a été une phase comparative versus placebo, randomisée en double aveugle avec un ratio de 1. L'objectif était

de démontrer la supériorité d'avapritinib versus le placebo en association avec les meilleurs soins de soutien qui sont les traitements symptomatiques. Au total, 212 patients ont été inclus dans cette partie. Les patients avaient des symptômes modérés à sévères, qui n'étaient pas contrôlés par un traitement symptomatique optimal. Les résultats de cette partie seront détaillés aujourd'hui.

La partie 3 concerne le suivi à long terme. C'est une phase d'expansion ouverte. Tous les patients ont été traités par avapritinib pendant cette partie.

Les critères de jugement principal lors de la partie 2 a été la variation moyenne du score total des symptômes, du questionnaire ISM-SAF entre l'inclusion et la semaine 24. Le questionnaire ISM-SAF est un questionnaire patient qui est spécifique à la mastocytose systémique indolente. Il a été développé par le laboratoire, les autorités, les patients, les experts cliniciens et a été accepté par l'EMA. Ce questionnaire a été rempli quotidiennement par les patients. Il évalue la sévérité de 11 symptômes de la mastocytose systémique indolente.

Les scores vont de 0 à 110, les chiffres les plus élevés indiquant les symptômes les plus sévères.

La différence entre les deux groupes a été statistiquement significative et a été de -6,43 points, avec un intervalle de confiance entre -10,9 et -1,87. À noter que la pertinence clinique a été estimée entre 6 à 10 points. La supériorité a été également démontrée par rapport au placebo sur les cinq critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment le pourcentage des patients qui ont une réduction de plus de 50 % du score total des symptômes du questionnaire ISM-SAF. Ce pourcentage a été de 24,8 % versus 9,9 %. La qualité de vie était exploratoire dans cette étude.

Concernant la tolérance, la fréquence des effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 a été comparable entre les deux groupes. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été la réaction anaphylactique, sachant qu'il s'agit aussi d'une manifestation clinique de la maladie. Le profil de tolérance pendant le suivi à long terme a été similaire à celui de l'analyse de juin 2022.

En ce qui concerne les points de discussion, le premier point à discuter est la pertinence clinique de la différence observée entre les deux groupes, en termes de variation moyenne du score total des symptômes, du questionnaire ISM-SAF, qui était de -6 points, mesuré sur une échelle de 110 points.

Le deuxième point à discuter est l'absence de comparaison lors du suivi à long terme pendant la partie 3 de l'étude.

Il est à noter également que la qualité de vie était exploratoire pour cette étude, avec une part qui comportait des symptômes handicapants.

Enfin, le profil de tolérance est essentiellement marqué par la survenue de réactions anaphylactiques, qui sont également des manifestations de la mastocytose systémique indolente.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Clément Gourguechon, praticien hospitalier au service d'hématologie du CHU Damien, qui est également un centre de compétences pour la mastocytose systémique. Nous avons également demandé l'avis du Professeur Sylvie Chevret concernant la méthodologie d'analyse des critères de jugement secondaires, et nous avons reçu une contribution de l'Association française des patients atteints de maladies du mastocyte ASSOMAST.

Je laisse la parole aux intervenants.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va commencer par l'association. C'est toi, Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui. C'est l'association française des patients atteints de maladies du mastocyte. C'est une maladie rare. Elle compte 4 bénévoles, 127 adhérents, et elle est fédérée à l'Alliance maladies rares, qui est agréée au niveau de cette fédération. L'impact de la maladie sur les patients : un questionnaire a été envoyé à des patients, 145 réponses. Ils signalent qu'il y a eu un biais puisque les personnes les plus atteintes n'ont pas répondu. 94 % ressentent de la fatigue, 74 % des douleurs, 69 % des impacts psychologiques, 67 % des difficultés dans les actions de la vie quotidienne, 62 % des difficultés dans la vie professionnelle, 58 % des difficultés dans la vie sociale, 44 % des difficultés dans la vie affective et 42 % des difficultés dans les déplacements.

Pour les enfants, il y a également 61 % des cas entraînant des impossibilités à travailler pour les adultes, des problèmes pour 54 % pour les enfants d'avoir une scolarité normale.

L'impact de la maladie sur les proches, évidemment, c'est la même chose. Il y a des répondants aussi sur les aidants. C'est un impact psychologique qui est majeur, c'est le plus gros impact. L'activité à la vie quotidienne, la vie sociale, on retrouve les mêmes items pour les aidants qui sont mobilisés pour aider leurs proches malades. Les traitements utilisés, je ne vais pas y revenir, ils sont symptomatiques, comme ça a été décrit, avec tous les effets secondaires qui sont inhérents à ces traitements, pour traiter les problèmes. Il y a des impacts, surtout avec des antalgiques, estomac, nausée, poumons, la sphère.... Il y a tous les effets secondaires possibles en fonction des traitements.

Sur les traitements qui permettraient une amélioration partielle des symptômes, le nombre de crises est diminué, mais elles ne sont pas totalement absentes et la qualité de vie est perçue comme un peu meilleure, mais reste insatisfaisante par rapport à ces traitements symptomatiques.

Les inconvénients des traitements actuellement disponibles, c'est la somnolence, la prise de poids, l'obligation de compliance avec une grande organisation nécessaire, vu l'ampleur des traitements.

En termes pratiques, le nombre de répondants ont souligné avoir l'impression de passer leur temps à prendre des médicaments, ils sont fatigués d'avoir à se déplacer chaque mois chez le médecin avec des ordonnances sécurisées de 28 jours, tout comme à la pharmacie. Les répondants ont souligné que les injections étaient plus difficiles à administrer que les comprimés, pour l'organisation, la douleur éventuelle, l'attente de l'infirmier.

Quelle est la fréquence des bilans liés ? C'est pareil, tous les trois à six mois il y a des bilans. Ils sont avec une vie qui est complètement perturbée.

Les traitements actuellement proposés sont-ils insuffisants et pourquoi ? Les répondants ont globalement rapporté une stabilisation incomplète des symptômes et le fait que la cause de la maladie ne soit pas résolue. L'incapacité de travailler, le rêve de retrouver de l'énergie, l'angoisse de la prochaine rechute, pas d'efficacité sur la douleur, la fatigue, manque d'activité conséquent, le moral fini en berne, les tâches ne se font pas et les possibilités de s'alimenter parfois difficiles.

Sur le médicament à l'étude, quels sont, selon vous, les aspects que le médicament AYVAKYT doit impérativement favoriser ? 91 % des répondants ont voté pour une amélioration de leur qualité de vie. On peut regretter qu'on n'ait pas les données. Elles sont exploratoires, hélas. Fatigue physique, intellectuelle, vie sociale et activité. 25 % pour une amélioration de la qualité de vie de leurs proches aidants, qui est très impactée. Cette dernière semble naturelle à partir du moment où la qualité de vie individuelle serait améliorée. 78 % veulent voir leur état de santé, leur guérison potentielle et leur espérance de vie s'améliorer. 34 % veulent voir améliorer leur parcours de soins. L'usage du traitement ne retient que 11 % des répondants, ce qui montre à quel point les personnes sont prêtes à des usages contraignants pour l'amélioration clinique de leur état.

Ensuite, sur l'utilisation du traitement, trois personnes qui étaient sous ce traitement ont répondu : une bonne tolérance au traitement, une énergie retrouvée, moins de fatigue et une diminution et disparition des tâches cutanées. Un répondant a évoqué de la rétention d'eau avec gonflement du visage et des membres inférieurs comme effets secondaires.

Quelles sont les attentes au regard de ce traitement ? C'est enrayer la progression de la maladie, une meilleure gestion des crises, vivre normalement sans injection, permettre une vie professionnelle, la disparition des lésions cutanées, le traitement de la cause, pouvoir manger normalement.

Élément intéressant, 90 % des répondants craignent des effets indésirables, mais environ la moitié se dit prêts à les accepter s'il y a un vrai bénéfice clinique. Il y a la crainte d'une partie des répondants de désillusion, avec un espoir démesuré qui serait retombé. Ils craignent aussi les ruptures de stock (on le retrouve régulièrement dans les contributions aujourd'hui), et qu'ils soient incompatibles avec les médicaments symptomatiques qu'ils sont obligés de prendre pour leur comorbidité.

J'ai juste une expression patient que je vais vous lire et qui en dit long, c'est vraiment de l'expérience patient : « cet état d'épuisement physique et mental permanent, cette sensation de me battre contre mon propre corps chaque jour qui passe, lutter pour faire du ménage, des courses, réfléchir à comment faire une tâche simple pour les autres, mais qui me coûte tellement. Je me dis souvent que quatre planches régleraient mieux le problème que de lutter en permanence. »

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Monsieur Gourguechon, c'est à vous.

M. GOURGUECHON.- Bonjour, je vous remercie de m'écouter pour cette présentation. Mes propos vont reprendre exactement ce qui a été rapporté par les associations de patients qui représentent bien ce qu'ils vivent au quotidien. Le vécu d'une maladie rare, qui est très méconnue de diagnostic difficile est souvent retardé par le fait que la maladie se présente de façon différente d'un malade à l'autre. La forme systémique indolente représente environ 90 % des cas de mastocytose chez l'adulte, ce qui représente la grande majorité des patients que l'on suit. Ils ont la particularité d'avoir une mutation quasi constante, dans plus de 95% des cas, qui est la mutation KIT D816V.

On sait que la survie est très légèrement inférieure à la population générale, contrairement aux formes agressives. Cette survie, qui semble inférieure dans des études à large cohorte, laisse supposer qu'elle n'est pas expliquée que par une progression vers des formes plus graves, mais probablement par le retentissement de cette altération de la qualité de vie, en particulier la dépression. Il y a probablement un risque de suicide peut être plus important chez ces patients. Des études récentes, notamment sur la qualité de vie, faites par les équipes françaises, ont montré qu'il y a un retentissement estimé comme modéré à sévère chez au moins 50 % des patients, et que cette altération, comme vous l'avez entendu, significative de la qualité de vie, a des impacts très sévères pour les malades les plus atteints au niveau social, au niveau professionnel et au niveau psychologique. La maladie met très rarement en jeu le pronostic vital que dans les formes avec anaphylaxie, qui restent rare, mais qui peuvent révéler la maladie, et parfois se compliquer.

La stratégie thérapeutique actuelle, comme on l'a expliqué, repose sur des traitements symptomatiques. Tout d'abord, on essaie d'éviter les situations qui peuvent déclencher les symptômes, mais cela n'agit pas sur les symptômes permanents, notamment la fatigue et les douleurs. Ensuite, on utilise des traitements anti-médiateurs, antihistaminiques, anti-H1, anti-H2, qui représentent une prise importante de nombre de comprimés par jour à des doses qui sont au moins trois ou quatre fois supérieures à la dose de l'AMM pour ces médicaments. Ils posent également le problème de ruptures d'approvisionnement régulières auquel les malades sont confrontés.

Il y a d'autres traitements qui sont non spécifiques en fonction de l'atteinte de l'organe qui est symptomatique. Notamment ce sont des traitements antalgiques, ceux qui ont été évoqués qui nécessitent le renouvellement régulier pour les traitements à base de morphine, notamment, et évidemment, tous les effets secondaires de ces traitements qui sont cumulés.

Enfin, on utilise fréquemment en France, hors AMM, l'omalizumab. C'est un traitement qui a l'AMM dans des indications d'asthme urticaire chronique, notamment. Il se fait en injection sous-cutanée avec cette contrainte et avec des effets indésirables qui restent modérés, mais qui peuvent finalement causer d'autres symptômes. Il présente des contraintes pour les patients de l'injection sous-cutanée et a un effet uniquement suspensif.

Il y a des thérapeutiques alternatives en seconde intention utilisées que dans les formes les plus sévères, étant donné les effets indésirables de ces médicaments, étant donné l'absence d'AMM et l'absence de recul et de données sur des larges effectifs, qu'il s'agisse du PEGASYS, de la cladribine, des inhibiteurs de tyrosine kinase qui n'agissent pas sur la mutation KIT D816V, de la midostaurine qui est un inhibiteur de KIT, mais qui est non spécifique et avec un

certain nombre d'effets indésirables, et enfin des inhibiteurs de mTOR qui ont montré une efficacité partielle chez certains malades, avec cependant un recul qui reste limité à une dizaine de patients.

Actuellement, on n'a pas de comparateur médicalement pertinent au vu du peu de données sur ces différentes molécules, et le besoin médical est non couvert dans la population cible.

Pour la revue critique des données disponibles, il s'agissait d'une étude présentée comme hybride entre une phase II et phase III. Il y avait une phase de recherche de doses puis une phase de comparaison contre placebo et traitement médical optimal qui correspond au traitement symptomatique. Elle présente des critères de qualité par rapport à la méthodologie avec un effectif qui paraît tout de même important par rapport à la rareté de la maladie.

L'indication correspond à celle développée dans l'étude, c'est-à-dire la mastocytose indolente systémique avec des symptômes modérés à sévères déterminés par le score qui vous a été explicité.

La posologie paraît adaptée par rapport à celles qui sont utilisées dans les formes agressives et celle qui est prévue dans l'AMM. La durée de traitement dans l'étude est de 24 semaines, mais avec une phase d'extension en ouvert. Actuellement il n'y a pas de traitement optimal défini.

La population est représentative des patients qu'on voit en situation clinique. Je dirais même qu'il y a une surreprésentation dans l'étude des patients les plus sévères, mais ce qui est normal, étant donné l'absence de besoin médical couvert. Ces patients avec forme sévère représentent environ 10 à 15 % des cas, mais ce sont ceux qui ont le plus gros impact sur leur qualité de vie.

Le comparateur, qui était le placebo associé au traitement médical optimal, est pertinent, étant donné qu'on n'a pas de traitement de référence pour cette maladie.

Le critère d'évaluation semble logique, étant donné qu'on a une maladie avec des symptômes très hétérogènes, d'un malade à l'autre, multiples, et qui, dans des études antérieures, ont été difficiles à évaluer, étant donné ce caractère multisymptomatique. Ce score, qui prend en compte une dizaine de symptômes évalués de façon simple entre 0 et 10, a été validé dans des études indépendantes.

Les critères de jugement secondaires semblent pertinents sur l'évolution des biomarqueurs qui permettent de confirmer que le traitement agit réellement sur la maladie et non pas uniquement sur les symptômes avec un effet suspensif. Bien qu'après, il reste à établir une corrélation entre la réduction de ces biomarqueurs et l'amélioration clinique. La proportion de patients répondeurs est de plus de 30 % de réponses qui correspondent aux critères du consortium européen pour les mastocytoses et des patients qui ont une amélioration de plus de 50 %.

La quantité d'effets observés est significative par rapport au placebo sur le plan statistique, mais semble également cliniquement pertinente, avec un nombre de patients tout de même significatifs qui ont une amélioration de plus de 30 % et de plus de 50 % de leurs symptômes. Ce qui est encore intéressant, c'est que l'effet semble se poursuivre au-delà de 24 semaines dans les données de la phase d'extension, avec une phase du plateau qui n'est pas atteinte sur la réduction du score de symptômes, qui laisse à penser que la durée de traitement initialement prévue dans l'étude est probablement trop courte pour voir l'effet maximum de ce traitement.

Concernant la tolérance, pour ce type de maladie, elle est plutôt très bonne. Il n'y a pas d'effet indésirable spécifique ou grave spécifique. L'œdème a été rapporté par un patient qui apparaît comme effet spécifique de ce traitement, mais cela reste modéré et nécessite exceptionnellement l'arrêt du traitement. Il est régressif à l'arrêt du traitement.

En conclusion, l'apport thérapeutique du médicament semble entraîner une amélioration clinique significative. Le mécanisme d'action, contrairement à tous les autres traitements qui sont utilisés actuellement, tous hors AMM, agit spécifiquement sur le mécanisme de la maladie et semble avoir une bonne tolérance par rapport au retentissement de la maladie.

L'impact sur la morbi-mortalité n'a pas été directement exploré dans l'étude. Mais potentiellement, étant donné l'amélioration de la qualité de vie qui semble ressortir du traitement, on peut penser qu'il y aura d'une part un moindre recours aux soins et une moindre consommation, à la fois de médicaments et de consultations. C'est aussi susceptible de réduire l'impact socioprofessionnel qui est lourd chez les patients les plus atteints, notamment en termes d'arrêt de travail ou d'invalidité, de consommation d'antalgiques, morphiniques et des organisations de la vie sociale.

La place du médicament serait en deuxième intention, après un échec du traitement symptomatique optimal pour la population définie par l'étude, du mastocytose avec des signes modérés à sévères, malgré ce qu'on appelle le traitement symptomatique optimal. Les recommandations particulières qu'on pourrait faire seraient plutôt de voir sur les données à plus long terme le bénéfice clinique dans les symptômes les plus rares, notamment les formes avec anaphylaxie et les formes ostéoporotiques sévères, fracturaires, pour lesquelles on manque de traitement. Egalement s'il y a possibilité un jour d'arrêter de faire des pauses thérapeutiques, d'arrêter et de reprendre le traitement quand on a atteint une réponse qui paraît acceptable au niveau des symptômes.

Je vous remercie beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller vite parce que j'ai été contactée essentiellement à cause des critères secondaires hiérarchisés comme l'a dit la cheffe de projet, dans la mesure où ils n'étaient pas tous mesurés sur l'ensemble de la population en intention de traiter, mais parfois sur des sous-groupes, ce qui semblait gênant. Pour moi, ce n'est pas gênant dans la mesure où ça a été prédéfini. Le fait que certains critères ne s'appliquent pas

à un sous-groupe de malades, ça pose d'autres problèmes que le non-contrôle du risque alpha. Le contrôle du risque alpha est assuré par le respect de la hiérarchie.

Ce ne sont pas les faux positifs qui me gênent, c'est éventuellement, comme la randomisation n'était pas stratifiée sur ces sous-groupes, par malchance, et comme on n'a pas de comparaison de ces sous-groupes, on pourrait avoir des déséquilibres sur des facteurs pronostiques entre les groupes. Il y a potentiellement, sur ces critères secondaires affectés à des sous-groupes, un biais de confusion résiduel qui n'est pas mesurable avec les données que l'on nous a données.

J'en profite pour dire deux choses sur cet essai, même si on ne me l'a pas demandé. La première chose, c'est les amendements. Vous n'en avez pas parlé, mais le critère de jugement principal a été modifié deux fois. Il y a trois versions du critère de jugement principal. Pour le dernier, tout de même, les changements sont apparus moins d'un mois avant le gel de la base de données, on peut être surpris. Cela a-t-il des implications sur la conclusion de l'essai ? Non, parce que le critère principal auparavant était un critère qui a été basculé en critère secondaire clé en position assez basse. C'est le fait d'avoir une variation supérieure ou égale à 30 %.

Ce que j'ai remarqué tout de même, c'est que quand on choisit un seuil de 30 % plutôt que de 50 % qui un autre critère secondaire clé qui est beaucoup plus haut, la taille de l'effet est moindre puisqu'on a une différence de 25 % versus 10 % quand on prend une variation de moins 50 %. Alors que si on prend une variation de 30 %, on a une différence entre 45 % dans le bras traité versus 30 % dans le bras placebo. La taille de l'effet tout de même diminuée.

Je voulais revenir aussi sur ce que vous avez dit sur la pertinence clinique. Je n'ai pas retrouvé la publication qui a expliqué pourquoi, qui a démontré que la valeur de la différence cliniquement pertinente était de 6 à 10 points. Je trouvais que sur une échelle de 110 points, une différence de 6 sur un critère encore composite ne me semblait pas très élevé comme taille d'effet.

C'est tout ce que je voulais dire.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Hugues Blondon.

M. Le Pr BLONDON, membre de la CT. - L'AYVAKYT a été évaluée dans d'autres pathologies, notamment dans les GIST avec la mutation concernée de PDGFRA. Dans cette pathologie, le taux d'effets indésirables est absolument considérable, avec notamment près de deux tiers d'effets cognitifs importants ou psychiatriques, avec des pathologies dermatologiques dans plus de 50 % des cas, avec des effets secondaires digestifs invalidants, nausées, vomissements, diarrhées dans plus de trois quarts des cas, des œdèmes dans près de la moitié des patients. Je suis très surpris que dans l'essai sur la mastocytose, on ne retrouve pas d'effets indésirables à ce niveau. Auriez-vous une explication ?

M. GOURGUECHON. - Dans la mastocytose systémique agressive dans laquelle AYVAKYT déjà été évaluée, on retrouve exactement les mêmes effets indésirables, mais parce que les posologies utilisées de l'avapritinib sont beaucoup plus importantes avec des posologies de

l'ordre de 200 jusqu'à 300 milligrammes par jour, comparé à une dose de 25 milligrammes dans la forme indolente. La différence aussi, c'est que les symptômes que présentent les patients avec une mastocytose ne sont pas les mêmes que les patients avec les GIST. Les patients avec mastocytose présentent déjà des symptômes à la base qui sont peut-être plus importants que les effets indésirables et donc difficiles à distinguer les effets indésirables.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord, merci. Il y a donc un effet dose également important, sans doute.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais juste rajouter que les effets cosmétiques sont bien mentionnés dans le plan de gestion des risques pour les GIST et les mastocytoses avancées. Ils ont aussi suivi les patients et c'est identifié aussi comme un effet indésirable d'intérêt particulier. La fréquence a été moindre dans cette étude. Elle était de 2,8 % versus 4 % dans le groupe placebo. Il n'y a pas eu d'événement d'hémorragie intracranienne dans cette étude.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- J'ai essayé de comprendre à quoi pouvait correspondre cliniquement la différence d'effets en utilisant le score TSS, si j'ai bonne mémoire. C'est un score qui va de 0 à 110, et chaque domaine comprend 11 points ou une dizaine de points, si je ne dis pas de bêtise. Est-ce faux de dire que la variation absolue observée sous traitement correspond à la disparition d'un symptôme en moyenne, à peu près, cliniquement ?

M. GOURGUECHON.- 11 symptômes, 10 points par symptôme, effectivement 110 points. La difficulté sur la réduction, c'est que cela peut correspondre à la disparition complète d'un symptôme, et donc effectivement, pour certains malades, moins 6 points peuvent être non cliniquement pertinents parce que si on a une réduction que d'un point par symptôme, je suis d'accord que ce n'est pas significatif. En revanche, si on a un score sur l'atteinte cutanée qui est de 10 sur 10 et qu'on a une réduction de 6 points sur ce score, c'est une amélioration tout de même très importante.

La problématique de ce score, c'est qu'il ne prend effectivement pas totalement en compte l'hétérogénéité de tous les malades avec des malades qui vont avoir qu'une ou deux atteintes qui sont très importantes et des malades qui vont avoir plein d'atteintes, mais qui sont moyennement sévères. C'est ce qui fait que l'évaluation au cas par cas de cette réduction et de sa pertinence peut être difficile.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je ne sais pas si on a pu répondre au Professeur Sylvie Chevret, mais moi aussi, j'essaie de trouver la publication qui validait ce fameux score. Ce n'est pas super évident à trouver. Pour moi, c'est un échec.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais intervenir là-dessus.

M. GOURGUECHON.- Je n'ai pas en tête précisément la publication et à quel niveau était mise en évidence la valeur cliniquement pertinente de la réduction du TSS.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie, tu voulais intervenir ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'était justement pour poser la question, puisque je n'avais pas eu la réponse.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Qui veut intervenir ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pour la différence cliniquement pertinente, c'est une organisation externe qui a fait des analyses sur la base des données de l'étude, les données de la partie 1 et 2 de l'étude. On n'a pas les détails de cette analyse. Il faut savoir que l'EMA a beaucoup critiqué cette méthode d'analyse qui a été basée sur la même étude pour déterminer la différence.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est le laboratoire qui l'a demandée, en plus. Ils ont dit que c'était externe, mais ce n'est pas indépendant.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, c'est sur la base des données de la même étude, des patients de la partie 1 et 2. Ils ont demandé à un organisme de faire des analyses et ils ont estimé que ça allait de 6 à 10. Après, l'EMA a beaucoup critiqué cette méthode et a considéré que le seuil de 10 aurait été plus adéquat. Il y a des critiques sur cette méthode qui était basée sur la même étude clinique pionnière.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il semble tout de même que dans une étude comme ça, la qualité de vie en tant que critère principal aurait été certainement la plus intéressante, ou un premier critère hiérarchisé. Vous n'êtes pas d'accord ?

M. GOURGUECHON.- Je suis d'accord sur le plan absolu. Après, je pense que si on peut comparer à toutes les maladies chroniques qu'en tant que médecin interniste, je connais, il n'y a pas beaucoup d'études qui, pour une première étude d'un médicament, vont prendre comme critère de jugement principal la qualité de vie. Ils vont toujours prendre des critères plus durs sur les symptômes ou sur un marqueur biologique, avec toujours la question de pertinence qui se pose de ces scores de symptômes ou de ces critères biologiques. Après, il manque de données encore matures à ce niveau, mais que la phase en ouvert va apporter des réponses sur la qualité de vie sur le long terme. On voit qu'à 48 semaines, on a passé la barre des -10 de réduction du TSS chez les patients.

Mon avis, c'est que la période de six mois n'a peut-être pas été bien prise en compte au départ. La réponse dans cette maladie peut être très lente, et on voit des malades qui continuent de s'améliorer au-delà de six mois de traitement.

Encore une chose que je n'avais pas rapportée, c'est que dans cette étude, c'est un des seuls traitements qui a permis de faire diminuer, voire disparaître les tâches chez les patients, alors que tous les autres traitements ne permettent pas de faire disparaître les lésions cutanées qui, chez certains malades, sont très invalidantes pour le caractère esthétique et le vécu psychologique.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Catherine Simonin.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je voudrais revenir sur la qualité de vie et les critères de qualité de vie, peut-être pas en critères principaux, mais au moins en critères secondaires hiérarchisés que l'on puisse prendre en compte. Sur beaucoup d'essais concernant des maladies chroniques, on n'a pas les critères de qualité de vie. Par exemple, on sait qu'il y a une survie sans progression pour certains cancers, on n'a pas parfois l'OS qui sort. Mais jamais on n'a l'information de comment les patients vivent dans cette période. C'est un vrai regret des patients qui siègent dans cette instance.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, on va vous remercier, Monsieur Gourguechon, de nous avoir éclairés. On va délibérer sur ce médicament. Merci à vous. Bonne fin de journée.

(Clément Gourguechon quitte la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Des commentaires ou des questions complémentaires ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'aurais voulu revenir sur les amendements. Autant d'amendements sur des critères de jugement principaux de l'étude ou secondaires hiérarchisés, dans le mois qui a précédé le gel de la base de données, c'est un peu étonnant que ce ne soit pas mis en avant comme une critique. C'est ce qu'on apprend à l'école.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, on l'ajoutera dans le projet d'avis.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Vous savez, il y avait cette publication dans une grande revue qui a montré que le taux de succès des études était multiplié par deux lorsqu'il y avait des amendements qui modifiaient le critère de jugement, comme on le voit dans cette étude. Ce sont des effets qui sont très forts. Je me pose la question de savoir dans quelle mesure cela ne favorise pas l'hypothèse testée, modifiée au dernier moment.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Finalement, le point est de savoir comment valoriser la quantité d'effets qui est faible ou modérée. Je ne sais pas.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le problème de ces échelles, ce n'est pas la première fois que l'on voit. Les échelles en neurologie ou sur les maladies neuromusculaires, on en a vu plusieurs où on a du mal à bien interpréter les différences d'effets que l'on voit sur des critères aussi composites qui ne sont pas pondérés du tout, qui accordent le même poids à des différences. Je me souviens la dernière fois c'était sur le tronc cérébral ou sur les membres. Là, c'est un peu pareil, c'est ce que disait Jean-Christophe : changer un symptôme, cela dépend duquel. C'est compliqué, je trouve.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- On pourrait identifier ce qui, dans la qualité de vie des patients, altère le plus la qualité de vie. C'est vrai que, probablement, les manifestations anaphylactiques ou anaphylactoides en font partie et là, il n'y a pas de bénéfices au contraire.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- Il n'y a qu'à force de quantifier avec des échelles, on ne met pas en évidence les signes cliniques qui sont relevant, importants pour les patients ou

pas. C'est peut-être effectivement l'incidence et le nombre de chocs anaphylactiques ou équivalents qui sont importants pour les patients. On entend aussi que les aspects esthétiques sont importants, mais finalement, on ne peut pas le discerner dans la présentation. Je sais bien que cela peut morceler l'évaluation aussi, c'est le problème. Au bout du bout, il y en a un qui s'améliore d'un côté et l'autre de l'autre et on n'arrive à rien faire. C'est pour cela qu'il y a des échelles. Effectivement, c'est difficile *in fine* de juger. L'effet, est-ce important, est-ce modéré ? Ce sera le vote.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est bien pour cela que la qualité de vie, même dans le critère secondaire hiérarchisé, aurait été un élément qui aurait rajouté certainement quelque chose, ou pas à l'inverse. Dans le bureau, on avait les mêmes appréciations que celles que tout le monde a faites dans la discussion. Nous étions plutôt partis sur pas d'ISP, un SMR modéré et une ASMR IV. Je vous propose de voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. J'ai 19 voix pour pas d'ISP, 19 voix pour un SMR modéré, ensuite, j'ai 14 voix pour une ASMR de niveau IV, 5 voix pour une ASMR de niveau V. Pas d'ISP, modéré, ASMR IV.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Adopte-t-on sur table ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord.