



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 mai 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation 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 - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - AYVAKYT 100 - 200 et 300 (tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)) (avapritinib) (CT-21023)**

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- On passe à AYVAKYT, si on a encore de vaillants combattants. On a encore le quorum, Stéphanie ?

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Nous sommes à 17 votants.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Très bien. C'est une réévaluation suite au résultat d'une étude de post-inscription. Le dossier sera présenté par notre chef de projet. Ensuite, on aura une expertise interne de Hugues Blondon. Merci.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Il s'agit d'une réévaluation d'un avis que la Commission a rendu pour le médicament AYVAKYT, l'avapritinib, qui se présente en comprimé, avec trois dosages, 100, 200 et 300 milligrammes qui nous intéressent aujourd'hui. Actuellement, il est inscrit en ville à 100 %, il est remboursable à l'hôpital, en monothérapie pour le traitement des patients adultes qui ont une tumeur stromale gastro-intestinale, non résécable ou métastatique. Ces tumeurs sont porteuses d'une mutation particulière et rare, la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA). La prescription est hospitalière, notamment par les oncologues, avec surveillance particulière nécessaire.

Ce médicament avait bénéficié d'une ATU nominative, puis d'une ATU de cohorte depuis le 21 septembre 2020. Ensuite, il a obtenu une AMM européenne en septembre 2020, cette AMM était conditionnelle et elle l'est toujours, ce qui veut dire qu'il y avait des données cliniques nécessaires pour confirmer la sécurité et l'efficacité de ce médicament dans cette indication.

Un petit rappel de l'avis rendu précédemment qui date du 10 mars 2021. La Commission avait rendu un avis favorable au remboursement, mais avait conditionné son avis aux résultats notamment d'une étude de phase III qui comparait l'avapritinib au regorafenib, et surtout à des données extraites d'un registre de patients traités en France par AYVAKYT, un registre exhaustif de patients. Une réévaluation par la Commission a été annoncée dans un délai maximum de trois ans. Elle avait conclu à un SMR important, pas d'ISP, considérant que c'était un médicament de première intention. Elle n'avait pas considéré que ce produit représentait un progrès thérapeutique, compte tenu d'une part de la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de l'avapritinib dans cette indication, démonstration uniquement en termes de taux de réponse tumorale. Elle était basée sur les résultats dans un sous-groupe de 38 patients issus d'une étude de phase I, ouverte, non comparative. On disposait également d'une comparaison externe avec une cohorte historique non prévue au protocole, dont on n'a pas pu exploiter les résultats, étant donné la méthodologie.

La Commission avait aussi noté l'absence d'évaluation de la qualité de vie. C'était d'autant plus important que le profil de tolérance de l'avapritinib était assez chargé, avec des effets

indésirables nombreux, pouvant être graves et qui incluait notamment des troubles neurologiques. Enfin, il y avait des incertitudes sur le maintien de l'efficacité observée et de l'effet sur le pronostic et des incertitudes sur le profil de tolérance, dans le cas d'une utilisation au long cours.

Par ailleurs, la Commission avait proposé que la prescription soit très encadrée avec une indication qui soit documentée suite à une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences. C'était pour prendre notamment en compte la toxicité neurologique avec des hémorragies intracrâniennes rares qui ne sont pas retrouvées avec les autres inhibiteurs de tyrosine kinase, et des troubles cognitifs de sévérité variable qui conduisaient, dans les données dont on disposait à l'époque, à une diminution de doses ou à l'arrêt transitoire du traitement.

On attendait des données à la fois des résultats finaux d'une étude comparative versus regorafenib, et des données qu'on pourrait extraire d'un registre exhaustif de patients atteints ou porteurs de cette mutation et traités par AYVAKYT. Le registre visait notamment à décrire les caractéristiques des patients à âge, caractéristiques de la maladie, traitement antérieur, évolution clinique, survenue des effets indésirables ou événements indésirables, et les conditions également d'arrêt de traitement ou de poursuites.

Le laboratoire revendique un maintien du SMM important dans cette indication. Par contre, il souhaiterait que la conditionnalité soit levée, première revendication nouvelle. Deuxièmement, il souhaiterait que l'ASMR soit niveau IV, et non pas V. Selon l'argumentaire du laboratoire, il considère que les données qu'on va voir confirment le bénéfice clinique, en termes de réponse tumorale complète et partielle. Au regard de la rareté des GIST avec cette mutation, des pourcentages élevés de réponse globale il considère que le médicament a un impact sur la morbi-mortalité. Il souligne qu'il n'y a pas d'autre traitement dans cette indication. Ils n'ont pas de revendication en termes d'ISP et ils considèrent que le médicament reste en traitement de première intention.

La stratégie thérapeutique en dehors des soins de support pour les patients porteurs de cette mutation, dans cette indication, il n'y a pas d'autre traitement qui a l'AMM. Les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent être utilisés, par exemple l'imatinib, mais avec des résultats qui ne sont pas convaincants.

Les nouvelles données. On a essentiellement les résultats du sous-groupe de patients porteurs de la mutation dans un essai de phase III, l'étude VOYAGER. On a les données issues du registre français de patients traités par avapritinib. Et on a les résultats d'une étude espagnole, rétrospective, non comparative et non publiée.

Commençons par les résultats de l'étude comparative VOYAGER. C'est une étude de phase III, randomisée, ouverte, qui comparait avapritinib au regorafenib chez des patients en troisième ligne ou plus de traitement d'une GIST. Les patients avaient été stratifiés sur la présence ou non de la mutation. Au total, on a 476 patients qui ont été randomisés, mais pour les patients qui sont concernés par la mutation, il n'y en avait plus que 13.

Le critère de jugement principal, c'est la survie sans progression. Dans la population globale, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux traitements, en notant une médiane de survie sans progression de 4,2 mois dans le groupe recevant avapritinib, et de 5,6 mois dans le groupe recevant le regorafenib.

Si maintenant on regarde dans le sous-groupe de patients qui sont porteurs de la mutation, qui représentaient moins de 3 % d'effectif global, ils sont 7 dans le groupe avapritinib et 6 dans le groupe regorafenib, ce sont de tous petits effectifs. Les résultats sont exploratoires. On a trois réponses observées sous avapritinib sur 7 patients traités, versus aucune sous regorafenib, aucune réponse complète et une progression dans les deux bras. Les médianes de survie de la survie sans progression dans le sous-groupe avapritinib, n'étaient pas atteinte. Elle est de 4,5 mois dans le groupe regorafenib. La qualité de vie, malheureusement, n'a pas été évaluée. La tolérance confirme le profil de tolérance déjà vu.

Ensuite, on a les données du registre AVIATOR. C'est un registre de patients inclus en France qui vise à évaluer l'efficacité de l'avapritinib. L'ambition est d'évaluer un impact sur la survie globale en comparaison à une cohorte historique de patients non traités par avapritinib. Le registre devait être exhaustif. Les patients pouvaient être inclus soit rétrospectivement depuis la date de l'ATU, soit prospectivement depuis le post-ATU.

En pratique, 18 patients ont été inclus rétrospectivement, dont 7 recevant avapritinib et 7 patients ont été inclus prospectivement tous recevant l'avapritinib, notés sur les 35 qui avaient bénéficié du post-ATU, toutes lignes confondues. Le registre n'est donc pas exhaustif. Le taux de réponse globale au cours du traitement par avapritinib est de 71 %, avec une réponse complète et 9 réponses partielles, versus 11 %, avec une réponse complète et une réponse partielle avec l'imatinib. Les résultats sont inférieurs pour les autres inhibiteurs de tyrosine kinase qui ont été testés.

Les limites de cette étude : il ne s'agit que de résultats descriptifs, c'est clairement indiqué dans le protocole. La taille des effectifs rend l'interprétation des résultats hasardeuse, et on a des résultats qui ne sont pas exploitables.

Enfin, on a l'étude observationnelle AVARWE. C'est une étude multicentrique, 13 centres, rétrospective, qui a inclus 21 patients tous recevant l'avapritinib. Là encore, les données sont à visée descriptive. Ce qu'on peut noter, c'est qu'on a un taux de réponse objectif selon les critères RECIST, avec essentiellement des réponses partielles, mais tout de même chez 76 % des patients, par contre des réponses complètes chez 5 % des patients, une maladie stable chez 14 % des patients, une progression de la maladie chez 5 % des patients. On peut noter aussi qu'une résection chirurgicale a pu être faite chez deux patients.

Les limites, c'est d'une part la méthodologie, la taille des effectifs. Cette étude confirme aussi que le profil de tolérance est chargé, avec des arrêts de traitement et des effets neurologiques graves, qui semblent confirmés également dans ce suivi.

Les points de discussion, d'une part, c'est une maladie très rare, cela avait déjà été souligné. Il y a très peu de patients concernés. Deuxièmement, on a des réponses tumorales partielles, par contre de rares réponses complètes. On a peut-être des survies prolongées, elles sont rapportées, mais elles sont difficiles à interpréter. Hugues va y revenir. Finalement, au total, la question qui se pose, c'est quel est le bénéfice clinique de ce traitement, puisque cette évaluation repose essentiellement sur des résultats d'efficacité qui sont de nature observationnelle et sans groupe contrôle. Par ailleurs, il y a des effets indésirables qui ne sont pas rares, fréquents, et qui peuvent être graves, dont des troubles cognitifs et des hémorragies intracrâniennes. Ce qui est regrettable, c'est qu'on n'ait pas de données de qualité de vie depuis la première évaluation. On peut se poser la question du bénéfice net chez les patients qui auront une réponse tumorale qui serait essentiellement partielle, étant donné un risque élevé d'effets indésirables qui peuvent être graves.

Hugues a été sollicité pour l'expertise.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Je vais essayer de vous donner un avis éclairé sur ce dossier. Je vous fais d'abord un très rapide rappel sur les GIST, c'est-à-dire les tumeurs stromales gastro-intestinales. Ce sont des tumeurs conjonctives, du type digestif, d'évolution en général lente, mais très variable d'une tumeur à l'autre, avec un potentiel métastatique essentiellement hépatique. L'évolution est essentiellement marquée par un syndrome tumoral parfois très important, corrélé à l'évolution relativement lente, et par des hémorragies digestives liées à la nécrose tumorale à l'intérieur des organes creux. Il y a une très grande hétérogénéité de pronostics de cette tumeur qui est liée à l'organe source, qui est liée à la taille initiale, qui est liée aux index de prolifération, qui est liée au terrain et éventuellement aussi aux possibilités thérapeutiques.

Ces tumeurs sont traitées chirurgicalement lorsqu'elles sont résécables. Lorsqu'elles sont métastatiques, elles sont traitées par des inhibiteurs de tyrosine kinase, et au premier rang desquels, l'imatinib. Pour vous montrer à quel point l'évolution peut être prolongée de ces pathologies, on a des AMM pour des médicaments, des inhibiteurs de tyrosine kinase, actuellement jusqu'à la quatrième ligne.

Il y a une certaine hétérogénéité moléculaire de ces tumeurs. En général, ce sont des tumeurs qui sont liées à des mutations de cKIT, mais il y en a un certain pourcentage, environ 10-15 % qui est liée à des mutations de PDGFRA. Parmi ces mutations, il y en a une particulière qui nous concerne, qui est la mutation D842V, qui est une mutation qui confère une résistance clinique à l'imatinib. L'AYVAKYT est un médicament qui est un inhibiteur spécifique de cette mutation et qui se positionne chez ces tumeurs quand elles sont au stade métastatique, puisqu'il n'y a pas de thérapeutiques médicamenteuses efficaces dans ce très petit sous-groupe de tumeurs stromales.

Quand je dis très petit sous-groupe, on estime que cette mutation de PDGFRA représente environ 2 % des tumeurs stromales au stade métastatique. C'est confirmé par l'étude VOYAGER dont a parlé le chef de projet tout à l'heure. Puisque dans cette étude qui prenait en compte toutes les tumeurs stromales, on retrouve ce chiffre d'environ 2 % de cette

mutation de PDGFRA. 2 % d'une tumeur qui est déjà une tumeur rare, les GIST, c'est 1,5 cas par million d'habitants, ce sont des tumeurs déjà rares, et là, on est dans un sous-groupe, il faut le comprendre, très rare de tumeurs rares.

Ce médicament avait été développé, on l'avait déjà vu de façon conditionnelle, sur les données d'une étude de phase I qui comprenait 38 patients, un très petit effectif, qui montrait des résultats d'efficacité en termes de réponse qui étaient assez spectaculaires. Il y avait dans cette étude de phase I, 90 % de réponses objectives. Même si c'est difficile d'en tirer des conclusions en termes cliniques, sur le plan du bénéfice en termes de survie, on peut tout de même estimer qu'il peut y avoir un bénéfice clinique dans cette tumeur qui se manifeste tout de même, comme je l'ai dit tout à l'heure, en général par un syndrome tumoral important et symptomatique.

Mais ce bénéfice potentiel était grevé par des effets secondaires qui avaient cette particularité d'être importants, c'était 100 % d'effets secondaires : quasiment 100 % d'effets secondaires de grade 3 ou plus, 75 % d'effets secondaires graves. Et il y avait à la fois une grande fréquence, une gravité importante et surtout un profil qui est un peu inhabituel pour nous dans les inhibiteurs de tyrosine kinase, qui était marqué entre autres par des événements neurologiques, des événements cognitifs dans environ 50 % des cas, des hémorragies intracrâniennes et toute une constellation d'effets secondaires susceptibles d'altérer la qualité de vie, notamment les plus nombreux en fréquence, des effets secondaires digestifs, des céphalées, des œdèmes périphériques, des œdèmes faciaux, des rashes cutanés, des alopecies. Je dois en oublier parce qu'il y avait vraiment énormément d'effets secondaires qui faisaient que ça contrebalançait potentiellement à l'absence d'études de qualité de vie, le bénéfice observé en termes d'efficacité antitumorale.

On avait donné une AMM conditionnelle, important, V, pas d'ISP, dans l'attente de résultats complémentaires qui étaient, comme l'a dit le chef de projet, un registre et une étude de sous-groupe de l'étude VOYAGER. C'est une étude dans les GIST tout venant versus un comparateur acceptable en deuxième ligne, qui était le regorafenib. On a confirmé dans cette étude VOYAGER qu'il y a très peu de tumeurs arborant cette mutation spécifique, 2 %. On se retrouve avec deux groupes stratifiés, comprenant l'un, 6 et l'autre, 7 patients, dont on ne peut tirer aucune conclusion à mon sens en termes de survie sans progression, dans la mesure où, comme je l'ai dit, il y a une grande hétérogénéité interindividuelle des évolutions de ce type de tumeurs qui dépend de nombreux paramètres, et que sur des effectifs aussi faibles, je ne vois pas comment on peut tirer la moindre information. On peut juste noter qu'il y a un peu plus de réponses dans le bras expérimental par rapport aux comparateurs.

Ensuite, on a une étude de registre qui avait été demandée par la Commission de la transparence, qui n'est malheureusement pas exhaustive pour des raisons pratiques. Comme ces tumeurs sont très rares, les patients qui en sont atteints sont très dispersés sur les territoires. Comme le souligne le laboratoire, un certain nombre de centres n'ont pas la possibilité, ou pas le souhait, de participer à des études de registre. C'est quelque chose qui peut être compréhensible. Même s'il y a une tentative de comparaison, puisqu'il y a une partie rétrospective qui comprend 8 patients traités et 8 patients non traités, on peut difficilement

en tirer de conclusion à part le fait qu'il y a des réponses. C'est confirmé dans un nombre important de patients.

On peut parler aussi de l'étude de registre espagnole, dont on peut tirer la même conclusion. Il y a des réponses dans environ deux tiers des patients traités, alors que l'on ne s'attend pas à des réponses dans ce type de tumeur spontanément avec des patients non traités.

Que tirer de tout ça ? La première chose c'est qu'on peut lever la conditionnalité. Cette tumeur est rare, cette tumeur est très rare, on le sait. On voit la difficulté tout à fait réelle d'obtenir des données fiables ou d'obtenir des données comparatives. Il faut accepter de se contenter de ce qu'on a eu. Je pense que les efforts faits par l'industriel ont été raisonnables et qu'il est difficile d'obtenir plus de données. L'on peut lever la conditionnalité.

Ensuite, on peut dire que l'efficacité antitumorale du traitement est confirmée sur les quelques patients supplémentaires qui ont été obtenus, et que je vous ai détaillés avec un taux de réponse qui est un peu plus faible que dans les données initiales, mais très largement supérieur à 50 %. Il y a quelques rares réponses complètes et potentiellement, chez certains patients, un bénéfice clinique. J'insiste sur le fait que dans ce type de tumeur, où le syndrome tumoral peut être la source des symptômes et la source de la gravité, le fait d'obtenir une réponse peut tout à fait être une source d'un bénéfice clinique important. Et au-delà même des bénéfices potentiels sur l'espérance de vie qui sont clairement totalement impossibles à évaluer à partir des données dont on dispose.

Reste que le principal problème vis-à-vis de ce traitement n'est finalement pas tellement l'insuffisance de données, encore une fois il faut faire avec ce qu'on a dans une pathologie très rare. Mais c'est vraiment la difficulté d'évaluer la balance bénéfice-risques du fait des effets secondaires très importants de la molécule.

Les données de VOYAGER, qui est l'étude sur des tumeurs stromales tout venant, comparé au regorafenib, qui porte sur à peu près 250 patients traités par l'AYVAKYT, confirment grosso modo les données de toxicité de l'étude de phase I. Sachant que sur ce plus gros effectif, les effets secondaires sont peut-être un peu moins fréquents, avec environ seulement 55 % d'effets secondaires de grade supérieur à 3 et simplement 25 % d'effets secondaires cognitifs et entre 1 et 2 % d'hémorragie intracrânienne spontanée. Le profil global des effets secondaires reste le même avec beaucoup d'effets secondaires, des effets secondaires importants, des effets secondaires susceptibles d'altérer la qualité de vie.

En conclusion, on peut lever la conditionnalité. Ça n'a pas de sens de poursuivre une AMM conditionnelle pour la conditionner à quoi je ne vois pas bien, à quoi de plus. En l'absence d'alternatives thérapeutiques et du fait de l'efficacité antitumorale qui est réelle, et à mon avis démontré malgré le faible effectif, il faut maintenir le SMR important. En revanche, pour l'ASMR, c'est beaucoup plus difficile. Cela me paraît personnellement difficile de donner un IV, mais cela peut se discuter, notamment du fait du profil de tolérance du médicament et des incertitudes sur la qualité de vie des patients traités.

Si vous avez des questions, je peux y répondre, peut-être.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Merci Hugues. Une question de Jean-Christophe.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.**- Je suis désolé, je ne suis pas sûr que ma question soit à la hauteur des enjeux sur un dossier qui est extrêmement difficile. J'ai vu passer un *hazard ratio* qui était supérieur à 1 avec un intervalle de confiance bas à 0,99 et une p-value qui aurait dû être proche de 0,05. À 0,55 c'est dans l'ensemble de la population qui ne concerne pas cette forme rarissime, mais n'y a-t-il pas une erreur sur la p-value ? 0,55 avec un intervalle de confiance à 0,99, c'est bizarre.

**Un chef de projet pour la HAS.**- On va vérifier.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.**- C'est dans VOYAGER pour la population globale, c'est ça ?

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.**- Oui. Je ne sais pas, je suis très gêné moi-même, parce qu'on comprend qu'il y a un taux de réponses, mais ce sont des critères de jugement qui sont habituellement très loin. On a normalement la survie sans progression, la survie globale.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.**- Il n'y a pas de données clairement comparatives. Plus exactement les quelques données d'ébauche de comparaison en termes de survie sans progression et de survie sont à mon avis non interprétables du fait à la fois des très faibles effectifs, de la population de comparaison qui n'est pas contrôlée, et surtout d'une évolution interindividuelle qui peut être très variable de ce type de tumeur donc qui rend un peu caduque toute tentative à mon avis de comparaison sur des très faibles effectifs.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Hugues, y a-t-il moyen de dégager parmi les réponders des facteurs associés à la réponse ? Est-ce un peu décrit ? Puisqu'en gros, on se retrouve en effet avec des cohortes sans vraiment de comparaison, qui sont de faible effectif. Y a-t-il moyen d'identifier les patients qui sont réponders versus ceux qui sont non-réponders ?

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.**- C'est difficile de le dire. Le taux de réponse est élevé. Je te rappelle qu'il était près de 90 % dans la cohorte initiale, et là, il est de 70 ou un peu plus dans les différentes cohortes. C'est un taux qui est très élevé pour ce type de pathologie, mais je ne pense pas qu'il y ait de critères prédictifs. Ce n'est pas décrit.

Je pense que le problème n'est pas tellement là. Je crois que le traitement mérite d'être essayé chez tout le monde. Après, le problème, et ce sera le problème des cliniciens, c'est de le poursuivre ou de l'arrêter. Je crois qu'il y a près de 30 % d'arrêt de traitement sur les différents patients traités, du fait des problèmes de tolérance. Mais il y a peut-être quelques patients qui peuvent en bénéficier là encore par réduction du syndrome tumoral et qui peuvent avoir des effets secondaires tolérables. Je ne voudrais pas dire gérables parce que je n'aime pas ce terme, mais tolérables, et qui peuvent peut-être en tirer bénéfice, encore une fois, dans ces pathologies très rares avec de très faibles effectifs.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Dominique.

**M<sup>me</sup> le Dr TREGOURES, membre de la CT.-** C'était une remarque parce que je vois au niveau de la présentation, cela n'a pas grand-chose à voir avec ce que vous venez de dire. Malheureusement, c'est encore présenté en vrac, mais c'est surtout la taille des comprimés. J'ai vu que le gros, le 300 milligrammes, faisait 18 millimètres de long sur 9 millimètres de large. Pour des gens qui ont certainement des difficultés déjà à absorber, je me pose des questions pour l'observance à ce traitement.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Oui, c'est une bonne remarque. Heureusement, il y a peu de GIST au niveau de l'œsophage, mais c'est vrai. Malheureusement, comme j'ai tenté de le souligner et je le répète, j'ai peur que la tolérance de ce traitement, le principal problème ne soit pas d'avaler les comprimés, mais de continuer à les avaler.

**M<sup>me</sup> le Dr TREGOURES, membre de la CT.-** Des comprimés comme ça, je serais incapable de les avaler, alors j'imagine en plus avec une telle pathologie. Je ne sais pas si les laboratoires testent parce que ce n'est pas la première fois. C'est souvent que cela revient. Je me demande s'ils ne font pas les tests. Je me pose des questions, franchement, c'est assez curieux.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** On peut le mentionner dans l'avis, dans les recommandations particulières de la Commission. Le chef de projet le confirme qu'on peut le mentionner. Il y avait une question de Sylvie.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** C'est une remarque sur la courbe de survie sur les données observationnelles qui comparent. C'est sélectionné, ce sont des petits échantillons, 14 malades traités versus 11 non traités. Ce qui me frappe, c'est que le bénéfice que vous décrivez sur les quatre premières années, on a l'impression qu'après, cela disparaît et que notamment, même les non-traités, il y a des survivants.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** C'est ce que j'essaie d'expliquer. Ce sont des tumeurs qui ont une évolution beaucoup plus lente que ce que l'on a l'habitude par exemple avec les adénocarcinomes. J'insiste, il peut y avoir, pas dans ce sous-groupe, mais en général, quatre lignes de traitement qui ont l'AMM pour montrer qu'il y a des survies prolongées. Il y a une grande hétérogénéité interindividuelle. Ce n'est pas étonnant qu'il y ait des survies prolongées.

Après, il n'y a pas de régression spontanée. Ce n'est pas quelque chose de classique dans les GIST, les régressions spontanées. Un taux de réponse de 70 ou 90 %, cela dénote un effet. Mais je n'ai pas insisté du tout sur les courbes de survie parce qu'on ne peut rien en tirer. Il y a de multiples courbes de survie qui ont été données au dossier, des comparaisons, j'allais presque dire sauvages, parce que le groupe comparateur n'est pas réellement comparable. La dispersion des évolutions individuelles fait que je ne sais pas les interpréter.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Les réponses, vous dites qu'il n'y a pas de disparition spontanée, mais ce sont des réponses partielles, non ? Ce ne sont pas des réponses complètes ?

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** C'est très rare les réponses complètes, mais il y a tout de même quelques patients qui ont pu. Encore une fois, la diminution du syndrome tumoral peut entraîner des améliorations. Certains patients ont été opérés, je crois qu'il y a deux cas de patients qui ont pu être opérés après réduction du syndrome tumoral, opérés à visée curative, induit par le traitement. Il y a des bénéfices potentiels, ce n'est pas juste une amélioration radiologique. Je pense qu'il peut y avoir des bénéfices potentiels au réel.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Merci. Charlotte, tu voulais prendre la parole ?

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.-** Très rapidement, une question sur la levée de la conditionnalité du SMR, parce que l'AMM étant toujours conditionnelle, l'EMA attend encore des preuves, pour vous, il n'y a pas de sujet sur...

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Peut-on savoir à quoi est conditionnée l'AMM ?

**Un chef de projet pour la HAS.-** À un certain nombre d'études dont on vient de voir les résultats de certaines et d'autres encore en attente. J'ai encore regardé il y a quelques secondes sur le site de l'EMA, je n'arrive pas à trouver de calendrier.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Il n'y a pas de calendrier, mais il y a des données attendues qu'on n'a pas encore.

**Un chef de projet pour la HAS.-** C'est le principe d'une AMM conditionnelle, mais tous les ans, ils doivent se prononcer. Ils se sont prononcés chaque année en faveur du maintien de l'AMM, mais conditionnelle, et la conditionnalité n'a pas été levée. Il n'y a pas de calendrier pour la levée. Je n'ai pas d'information. Sur le site de l'EMA, il y a les informations de 2023. N'oubliez pas qu'il y a une autre indication pour ce produit la mastocytose. Celle-là, on était plus enthousiastes.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.-** J'avais une question et une réponse. Dans VOYAGER c'est p 0,055. Il y a tout simplement une faute de frappe, ce n'est pas 0,055. Êtes-vous d'accord avec moi ?

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Ça nous va mieux.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.-** Ça fait 1,25 pour 90,57 3.45.45. Auquel cas, j'ai bien compris qu'il y avait une sélection des drogues en fonction de la mutation sous-jacente, mais le regorafenib a une tendance à la supériorité. Est-ce en défaveur d'une hypothèse d'efficacité sur la molécule testée ?

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Non. Cet inhibiteur de tyrosine kinase était testé versus regorafenib dans la totalité des GIST, quelle que soit l'anomalie moléculaire sous-jacente. Le laboratoire faisait l'hypothèse que c'était équivalent ou sans doute supérieur au regorafenib3, ce qui n'a pas été démontré. Ce qui fait qu'il n'y a plus de développement dans les GIST tout venant de cette molécule, qui clairement n'a pas sa place. En revanche, elle a cette spécificité d'être un inhibiteur spécifique de la fameuse mutation D842V du gène

PDGFRA, qui est 2 % des tumeurs stromales, 2 % des GIST. Elle a cette particularité dans cette petite niche où les traitements usuels, les tyrosines kinases usuelles ont une efficacité nulle ou extrêmement faible. On voit qu'il y a une efficacité. Il faut dissocier les résultats globaux de VOYAGER qui portent sur toutes les anomalies moléculaires et les résultats spécifiques pour cette mutation dont on parle aujourd'hui. Je ne sais pas si j'ai été clair.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.-** Oui, très bien. Ce que tu veux dire, c'est que tu ne considères pas que le regorafenib est une alternative ?

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Non. Il y a très peu de données dans cette mutation, mais pour le regorafenib qui se donne en deuxième ligne, il n'y a pas de réponse. En première ligne, ce qu'on donne habituellement, c'est l'imatinib où les réponses de cette mutation spécifique à l'imatinib sont exceptionnelles.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Je crois que nous avons fait un peu le tour de toutes les questions que nous avons. Je vous propose de voter. On vote sur le SMR, l'ASMR et peut-être sur le maintien de la conditionnalité, sachant qu'étant donné que l'AMM reste conditionnelle, qu'il y a des données qui sont encore attendues, peut-être qu'on le maintient tout de même. Je crois qu'au bureau, on était plutôt favorable à maintenir l'avis antérieur, étant donné qu'il reste des données. C'est vrai qu'on en a plus qu'antérieurement.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Je ne pense pas qu'on aura des données déterminantes à l'avenir.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Oui, il pourrait être aligné avec le fait que l'AMM reste conditionnelle.

**M. Le Pr LEGA, membre de la CT.-** On ferme le dossier quand si c'est conditionnel ?

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Et conditionné à quoi ?

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Aux données qui sont attendues. Que fait-on ?

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Étienne, on avait conditionné cela à la réalisation d'une EPI qui a été fait. C'est le registre français, dont le nom m'échappe juste à l'instant, qu'on a vu. J'allais dire « le contrat » est rempli par rapport à ce qu'on avait demandé.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** AVIATOR.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** C'est ça.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Qu'en pense le chef de projet ?

**Un chef de projet pour la HAS.-** Oui, c'est une option alternative, parce que je suis aussi assez sensible au fait que l'AMM est conditionnelle. C'est tout de même délicat à mon sens. En même temps, j'entends ce que dit Hugues. Il a raison, on risque de ne pas avoir grand-chose

de plus. Par contre, ce qu'on pourrait faire, c'est formellement lever la conditionnalité du SMR, et en même temps indiquer clairement dans l'avis que la Commission se ressaisira selon les décisions de la Commission européenne. C'est-à-dire que si on voit qu'on a un signal à l'addition de l'AMM, on reprendra le dossier à ce moment-là et on surveillera.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Ça me va.

**M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Après, ce n'est sans doute pas un point super important.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Non, on passe au vote.

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.-** Il n'y a pas d'ISP ?

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Il ne le demande pas. On le vote tout de même, je pense. Je crois qu'on a dit qu'on le votait tout le temps.

**M<sup>me</sup> EIDEN, membre de la CT.-** Pour la conditionnalité, je n'ai pas bien compris. Si l'Europe est toujours en AMM conditionnelle, je ne comprends pas.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** C'est une décision indépendante. L'AMM est conditionnelle, mais on peut donner un SMR qui n'est pas conditionnel. C'est juste SMR important ou moins, et conditionnel, oui ou non, et l'ASMR.

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.-** Vous étiez 18 votants. Concernant l'ISP, j'ai 18 voix contre. Concernant le SMR, 15 voix pour important, 3 voix pour modéré. Pour l'ASMR, 17 voix pour V, une voix pour IV. Concernant le maintien de la conditionnalité, j'avais 11 voix contre et 7 voix pour.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** Très bien. C'est levée de la conditionnalité et important V.

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.-** C'est contre le maintien de la conditionnalité.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.-** On est pour la levée de la conditionnalité.

## Index

*Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :*

90,57, 12

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