



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS CONDITIONNEL

10 MARS 2021

Avapritinib

AYVAKYT 100 mg, comprimé pelliculé

AYVAKYT 200 mg, comprimé pelliculé

AYVAKYT 300 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).

Le maintien de cet avis est conditionné à la soumission des résultats de l'étude de phase III BLU-285-1303 comparant l'avapritinib au régorafénib et les données du registre des patients traités en France ; une réévaluation par la Commission aura lieu dans un délai maximum de 3 ans.

► Quel progrès ?

Pas de progrès, en l'état actuel des données.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La stratégie thérapeutique actuelle des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) dépend du stade de la maladie ; elle diffère selon que ces tumeurs soient localisées (environ 85% des cas) ou non (tumeurs localement avancées ou métastatiques non résécables, 10 à 15% des GIST). la résection chirurgicale complète de la tumeur est le traitement de référence des formes localisées.

L'analyse génétique (recherche de mutation par biologie moléculaire) de ces tumeurs est aussi primordiale : la présence d'une mutation et le type de mutation sont des facteurs pronostiques importants et influencent l'efficacité du traitement, en particulier en situation métastatique, avec notamment la recherche des mutations des gènes KIT ou PDGFRA.

La prise en charge des patients atteints de GIST avec la mutation PDGFRA/D842V justifie :

- l'avis d'un centre régional de référence dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives, notamment pour les cas atypiques ou de prise en charge délicate ou pouvant faire l'objet d'une inclusion dans une étude clinique ;
- la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour les décisions thérapeutiques des patients atteints de GIST localement avancées ou métastatiques (avec mutation PDGFRA/D842V) selon le réseau de prise en charge des sarcomes des tissus mous NETSARC.

Les recommandations de l'ESMO de 2018 considéraient qu'il n'existait pas de traitement recommandé chez ces patients.

Place du médicament

AYVAKYT (avapritinib), inhibiteur de kinase de type 1, est un médicament de 1^{ère} intention dans la stratégie thérapeutique des GIST non résecables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).

La décision d'instauration du traitement par AYVAKYT (avapritinib) devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives.

Il conviendra notamment de prendre en compte la toxicité neurologique notable spécifique de ce médicament (inexpliquée à ce jour) revêtant 2 aspects : les hémorragies intracrâniennes rares non retrouvées avec les autres ITK et les troubles cognitifs de sévérité variable conduisant à diminuer la dose ou l'arrêt transitoire du traitement. Les données d'efficacité et de tolérance sont à ce stade très limitées.

► Recommandations particulières

En raison de la complexité de la prise en charge de ces tumeurs rares, la décision de prescription d'AYVAKYT (avapritinib), évaluée pour chaque patient atteint de GIST et porteur de la mutation D842V/PDGFRA, devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives.

Le traitement devra être mis en place et suivi par le centre de référence.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	AYVAKYT est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).
SMR	<p>IMPORTANT</p> <p>La Commission conditionne le maintien du SMR IMPORTANT à la réévaluation d'AYVAKYT (avapritinib) dans un délai maximal de 3 ans, sur la base notamment des résultats :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'étude BLU-285-1303 de phase III ouverte, randomisée, en cours, comparant l'avapritinib au régorafénib chez des patients atteints de GIST localement avancés non résécables ou métastatiques (résultats attendus en juin 2021), - d'un registre exhaustif recensant tous les patients atteints de GIST non résécable ou métastatique traités par avapritinib (AYVAKYT) en France (cf. recommandations de la Commission).
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la qualité peu robuste de la démonstration de son efficacité en termes de taux de réponse tumorale basée sur les résultats dans un sous-groupe de patients (N = 38) issu d'une étude de phase I ouverte non comparative et sur la comparaison externe avec une cohorte historique non prévue au protocole, - de l'absence d'évaluation de la qualité de vie et, - du profil de tolérance de l'avapritinib (nombreux effets indésirables incluant notamment la survenue de troubles neurologiques graves), - des incertitudes sur le maintien de l'efficacité et de son effet sur le pronostic ainsi que des incertitudes sur le profil de tolérance au long cours de l'avapritinib, <p>la Commission considère qu'en l'état actuel des connaissances, AYVAKYT (avapritinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).</p>
ISP	AYVAKYT n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	AYVAKYT (avapritinib) est un médicament de 1 ^{ère} intention dans la stratégie thérapeutique des GIST non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).
Population cible	La population cible d'AYVAKYT est estimée à un maximum de 20 patients par an.
Recommandations de la Commission	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>En raison de la complexité de la prise en charge de ces tumeurs rares, la décision de prescription d'AYVAKYT (avapritinib), évaluée pour chaque patient atteint de GIST et porteur de la mutation D842V/PDGFRA, devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives. Le traitement devra être mis en place et suivi par le centre de référence.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>Considérant que les données disponibles sont préliminaires avec notamment des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique d'AYVAKYT (avapritinib) dans la prise en charge, la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la soumission des résultats de l'étude de phase III BLU-285-1303 comparant l'avapritinib au régorafénib et à la mise en place d'un registre exhaustif des patients atteints de GIST, porteurs de la mutation D842V/PDGFRA et traités par AYVAKYT (avapritinib) en France. Ce registre devra notamment décrire :</p>

- les caractéristiques des patients traités notamment l'âge des patients, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs,
- l'évolution clinique des patients,
- la survenue d'événements/effets indésirables,
- et la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite).

Si les études observationnelles en cours ou prévues, notamment celle demandée par l'Agence Européenne du Médicament (cf. rubrique 7.5), ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire de l'ensemble des données requises par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle (rapport annoncé pour juin 2021 pour l'étude BLU-285-1303 ; décembre 2021 pour l'étude BLU-285-1101 et décembre 2027 pour l'étude observationnelle).

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités AYVAKYT 100, 200 et 300 mg en comprimés pelliculés (avapritinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM suivante : « AYVAKYT est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de **tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V** du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA) ». Cette spécialité a obtenu une AMM¹ européenne **conditionnelle** par procédure centralisée le 24/09/2020.

En France, AYVAKYT a fait l'objet d'ATU nominative à partir du 09/09/2019 puis une ATU de cohorte a été mise en place par l'ANSM depuis le 21/09/2020 dans une indication similaire à celle octroyée par l'AMM à savoir : « le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) inopérables ou métastatiques présentant une mutation D842V du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes alpha (PDGFRA). » Les données de suivi de cette ATU ne sont pas disponibles à ce jour.

AYVAKYT (avapritinib) est le premier médicament indiqué dans le traitement des GIST non résécables ou métastatiques avec une mutation D842V du gène PDGFRA ; ces tumeurs très rares sont résistantes aux autres inhibiteurs de tyrosine kinase disponibles pour les autres formes de GIST. Selon le RCP, l'avapritinib est un inhibiteur de kinase de type 1 qui a démontré une activité biochimique in vitro sur les mutants PDGFRA D842V et KIT D816V associés à une résistance à l'imatinib (GLIVEC), au sunitinib (SUTENT) et au régorafénib (STIVARGA).

L'AMM délivrée pour AYVAKYT (avapritinib) est conditionnelle. Des données cliniques sont attendues par l'EMA pour confirmer la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'avapritinib (cf. 07/5 Programme d'études).

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« AYVAKYT est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA). »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'administration de traitement anticancéreux. La sélection des patients pour le traitement des GIST non résécables ou métastatiques et porteuses de la mutation D842V du PDGFRA doit être fondée sur une méthode de test validée. La dose initiale recommandée d'avapritinib est de 300 mg par voie orale une fois par jour, à jeun. La dose doit être ajustée en fonction de la sécurité d'emploi et de la tolérance. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients peuvent voir leur dose réduite par paliers de 100 mg pour atteindre une dose minimale de 100 mg une fois par jour. » Cf. RCP.

¹ Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

04 BESOIN MEDICAL²

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif ; elles dérivent des cellules interstitielles de Cajal³. Les cellules des GIST sont caractérisées par la mutation très fréquente de l'oncogène c-kit (codant pour le récepteur membranaire CD117). **Plus rarement, il s'agit d'une mutation du gène codant le récepteur PDGFRA (platelet derived growth factor receptor alpha)**. Dans les deux cas, la mutation entraîne une activation excessive des récepteurs membranaires CD117 ou PDGFRA responsables de la transformation maligne.

Les GIST sont rares (incidence annuelle estimée à 1/100 000) et représentent entre 1 et 3% de tous les cancers gastro-intestinaux, mais constituent les tumeurs mésoenchymateuses gastrointestinales les plus fréquentes. Elles touchent principalement l'estomac (50-60%) et l'intestin grêle (30-35%), et plus rarement le côlon et le rectum (5% des GIST primaires), et l'œsophage (< 1%). L'âge médian de diagnostic est de 60-65 ans.

Le potentiel malin des GIST varie de petites lésions bénignes au sarcome malin agressif. Environ 40% des GIST localisées au moment de leur détection vont produire des métastases ; 10 à 20% des GIST sont métastatiques d'emblée au moment de leur détection. Les métastases sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques. Elles peuvent entraîner une gêne ou des douleurs abdominales, des saignements, une obstruction intestinale. Ces tumeurs engagent le pronostic vital.

Les principaux facteurs influençant le pronostic des GIST sont l'âge, la taille de la tumeur, l'index mitotique, la localisation de la tumeur. Il est utile aussi de distinguer les GIST résécables, des GIST non résécables et/ou métastatiques⁴ ; l'ablation chirurgicale complète de la tumeur (= résection R0) demeurant à ce jour le meilleur critère pronostique.

Selon les recommandations nationales et internationales (Thésaurus national de cancérologie digestive², ESMO et NCCN), le traitement standard des GIST non métastatiques localisées est l'excision complète des lésions par chirurgie. En cas de GIST non résécable ou métastatique, l'imatinib (GLIVEC) est le traitement de référence en première ligne. La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. Les trois effets indésirables les plus fréquents sont les œdèmes, l'asthénie, et les troubles digestifs. Le traitement de deuxième ligne en cas de progression de la maladie suite à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib est le sunitinib (SUTENT). En troisième ligne, le régorafénib (STIVARGA) est le traitement standard en cas d'échec de l'imatinib et du sunitinib. Son efficacité par rapport au placebo a été démontrée en termes de survie sans progression chez des patients ayant un score ECOG de 0 ou 1, au prix d'une toxicité importante. En revanche, le schéma de l'étude n'a pas permis d'évaluer l'efficacité du régorafénib en termes de survie globale et chez les patients ayant un score ECOG > 1⁵.

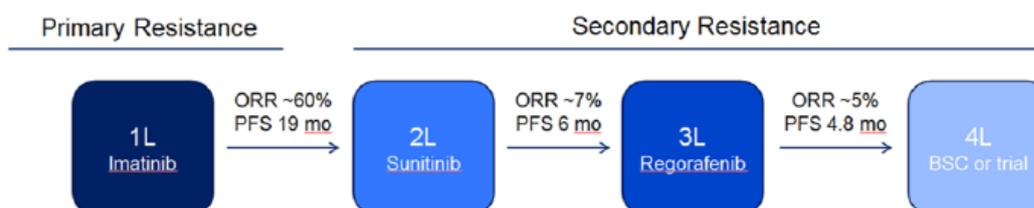
² Thésaurus National de cancérologie digestive. Chapitre 12 : tumeurs gastro-intestinales (GIST). Version du 25/11/2019.

³ Ces cellules interviennent dans la motricité digestive.

⁴ Liu X. et al. Prognostic factors of primary gastrointestinal stromal tumors: a cohort study based on high-volume centers. Chin J Cancer Res. 2018;30(1):61-71.

⁵ Cf. Avis de la C de la transparence rend pour STIVARGA 40 mg, comprimé pelliculé le 7 octobre 2015 dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements. »

Figure 1: Treatment Paradigm for Advanced GIST



Abbreviations: BSC=best supportive care; GIST=gastrointestinal stromal tumor; L=line of therapy; mo=months
ORR=overall response rate; PFS=progression-free survival.

Source: (Demetri et al, 2002; Demetri et al, 2006; Demetri et al, 2013; Casali et al, 2018; NCCN, 2018)

Extrait de l'EPAR, p12/144.

Les tumeurs GIST non résécables ou métastatiques avec une mutation PDGFRA/D842V sont très rares et engagent le pronostic vital à court terme⁶⁷. La valeur pronostique de cette mutation est défavorable, avec des médianes de survie globale comprises entre 9 à 14 mois. **Il n'existe, pour ces patients, aucune recommandation de prise en charge spécifique⁸.**

Le besoin médical est actuellement non couvert dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA). Il existe donc un besoin médical à disposer de traitements efficaces en termes de survie globale tout en maintenant la qualité de vie des patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'AYVAKYT (avapritinib) sont les thérapeutiques indiquées chez l'adulte dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).

05.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans cette indication.

Bien que disposant d'une AMM dans le « *traitement des adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastro-intestinal stromal tumors) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques et dans le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.* », GLIVEC (imatinib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il n'est pas efficace en cas de mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA). Il en est de même pour les deux autres inhibiteurs de tyrosine kinase également commercialisés en France dans le traitement des GIST, indiqués en cas d'échec de l'imatinib pour SUTENT (sunitinib), et en 3^{ème} ligne de traitement pour STIVARGA (régorafénib).

⁶ Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol. 2003;21(23):4342-9.

⁷ Kang HJ, Ryu MH, Kim KM, et al. Imatinib efficacy by tumor genotype in Korean patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): The Korean GIST Study Group (KGSG) study. Acta Oncol 2012;51(4):528-36.

⁸ Selon l'EPAR p12/144 : The D842V mutation is insensitive to imatinib and other approved agents (Heinrich et al, 2003a; Cassier et al, 2012), which rarely induce response, and provide a median PFS of only 3 to 5 months, OS of approximately 15 months (Cassier et al, 2012; Yoo et al, 2016)].

Néanmoins, en pratique clinique, certains patients reçoivent l'imatinib à titre compassionnel dans l'attente des résultats du diagnostic génétique ou des soins de support.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

► Conclusion

Hormis les soins de support, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent chez les patients ayant une mutation *PDGFRA/D842V*.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

- **AMM aux Etats-Unis** : la spécialité AYVAKYT dispose d'une AMM depuis le 09/01/2020. Chez « les adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale non résecable ou métastatique (GIST) abritant une mutation de l'exon 18 du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA), y compris des mutations D842. »

► Prise en charge :

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours d'évaluation	Celle de l'AMM.
Allemagne	Oui (13/10/2020) Evaluation de IQWIG/GBA en attente.	Celle de l'AMM.

L'avapritinib (AYVAKYT) est en cours d'évaluation⁹ par le NICE (institut d'évaluation des technologies de santé émettant des recommandations pour le NHS en Angleterre et aux Pays de Galles).

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'AYVAKYT (avapritinib) dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA) repose sur une étude clinique de phase I (étude NAVIGATOR), non comparative, ouverte, multicentrique réalisée chez des patients atteints de GIST non résécables, avec plusieurs objectifs :

- 1^{ère} partie de l'étude : déterminer la dose maximale tolérée (résultats non présentés) ;
- 2^{ème} partie de l'étude : évaluer l'efficacité et le profil de tolérance de l'avapritinib à cette dose maximale tolérée chez des patients atteints d'un GIST avec ou sans mutation PDGFRA. Seuls certains patients (sous-groupe 2) avaient une tumeur avec la mutation PDGFRA/D842V (N = 38/191).

Le laboratoire a également fourni les données de survie globale tirées d'une comparaison des patients sous avapritinib de l'étude NAVIGATOR avec des patients d'une cohorte historique recevant la prise en charge actuellement recommandée. Ces données, compte tenu de la méthodologie employée (comparaison historique) et de l'absence de publication, seront présentés succinctement et à titre informatif.

Les données issues de l'ATU, très récemment mise en place, ne sont pas disponibles.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude pivot de phase I « NAVIGATOR »¹⁰

Référence	NAVIGATOR
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02508532
Objectif principal de l'étude	Evaluer la dose maximale tolérée, puis l'efficacité et le profil de tolérance de l'avapritinib chez des patients atteints de GIST non résécable.
Type de l'étude	Etude de phase 1, de recherche de dose, d'efficacité et de tolérance, multicentrique, non contrôlée (non comparative), ouverte.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 07/10/2015 La première analyse a été réalisée après un suivi médian de 10,8 mois : cut-off du 16/11/2018. Une deuxième analyse a été réalisée après un suivi médian de 26 mois : cut-off du 09/03/2020. Etude conduite dans 19 centres présents dans 10 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 23 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- patients âgés de ≥ 18 ans- score de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 à 2- diagnostic de GIST non résécable Et, dans la partie 2 de l'étude : <ul style="list-style-type: none">- sous-groupe numéro 2 : patients ayant un diagnostic de GIST non résécable avec mutation D842V du gène PDGFRA.
Principaux critères de non- inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Femmes enceintes ou allaitantes.- Valeurs biologiques suivantes dans les 14 jours précédant l'administration de la première dose de traitement :<ul style="list-style-type: none">o Aminotransférases ALAT (alanine aminotransférase) et ASAT (aspartate aminotransférase) : >3 fois la limite supérieure normale (LSN) en l'absence de métastases hépatiques ou > 5 fois la LSN en cas de métastases hépatiques

¹⁰ Heinrich M C et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol 2020; 21: 935-46.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ bilirubine totale >1,5 fois la LSN ; bilirubine directe >3 fois la LSN ou >1,5 fois en présence de la maladie de Gilbert ; ○ clairance à la créatinine <40 mL/min ; ○ Numération plaquettaire <90x10⁹/L ; ○ Hémoglobine <9g/L. <ul style="list-style-type: none"> - Traitement par : <ul style="list-style-type: none"> ○ anticancéreux (< 5 demi-vies ou 14 jours) avant la première dose du médicament à l'étude ; ○ facteur de croissance granulocytaire dans les 14 jours précédant l'administration de la première dose de traitement ; ○ Traitement concomitant nécessaire par un traitement ayant un fort potentiel inhibiteur ou inducteur du cytochrome P450 3A4 ○ Antiépileptique. - Procédure chirurgicale majeure dans les 14 jours précédant l'administration de la première dose de traitement. - Antécédents d'une autre tumeur maligne primitive dans l'année précédant l'administration de la première dose de traitement. - Tumeur cérébrale primaire ou métastases cérébrales. - Pathologie cardiovasculaire cliniquement significative ou incontrôlée ; Intervalle QT >450 ms. - Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire dans l'année précédant l'administration de la première dose de traitement. Risque d'hémorragie cérébrale. - Antécédents de trouble convulsif. - Infection à VIH ou hépatite virale.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude a comporté 2 parties (cf. figure ci-dessous) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - partie 1 : phase d'escalade de dose dont l'objectif était de déterminer la dose maximale tolérée et la dose recommandée d'avapritinib pour la seconde phase de l'étude (partie 1 non présentée par le laboratoire). - partie 2 : les patients ont été répartis en plusieurs groupes, dont le sous-groupe 2 des patients ayant un diagnostic de GIST non résecable avec mutation D842V du gène PDGFRA (libellé d'indication AMM).
<p>Traitements étudiés</p>	<p>avapritinib (AYVAKYT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une posologie initiale de 300 mg/j, par voie orale, lors de cycles continus de 28 jours. Cette posologie pouvait être augmentée à 400 mg/j au choix de l'investigateur et dans les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ le patient a reçu ≥2 cycles de traitement par avapritinib et n'a eu aucun effets indésirables (EI) de grades ≥3, aucun EI cognitif, de l'humeur ou d'hémorragie intracrânienne de grades ≥2 et une augmentation de la tumeur a été observée, ▪ le patient a reçu ≥4 cycles de traitement par avapritinib et n'a eu aucun effets indésirables de grades ≥3, aucun EI cognitif, de l'humeur ou d'hémorragie intracrânienne de grades ≥2 et aucune réponse complète ou partielle n'a été observée.

Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal pour la partie 2 de l'étude a été le pourcentage de réponse globale (ORR, « overall response rate ») définie par la proportion de patients ayant une réponse complète ou une partielle comme meilleure réponse. La réponse était évaluée selon les critères mRECIST ¹¹ .
Parmi les critères secondaires d'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - durée de réponse (DOR) définie par le délai entre la date de la première réponse documentée (réponse partielle ou complète) et la date de survenue d'un évènement marqueur de progression (selon les critères mRECIST 1.1.) ou du décès ; - survie sans progression (SSP ou PFS) définie par le délai entre la date de première dose du traitement et la date de survenue d'un évènement marqueur de progression (selon les critères mRECIST 1.1.) ou du décès ; - bénéfice clinique défini par la proportion de patients ayant une réponse complète (CR) ou partielle (PR), ou une maladie stable pendant ≥4 cycles à partir de la première dose de traitement (selon les critères mRECIST 1.1.) ; - Survie globale (OS) définie par le délai entre la date de première dose du traitement et la date du décès quelle qu'en soit la cause.
Taille de l'échantillon	<p>Hypothèses pour le calcul de la taille de l'échantillon dans le sous-groupe 2 (prévus au protocole) de tous les patients inclus (patients pour lesquels une AMM conditionnelle a été octroyée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - afin de tester une hypothèse nulle H_0 (pourcentage de réponse globale ORR \leq 10%) versus H_1 (ORR \geq 35%), - avec une puissance de 90%, - et un risque alpha bilatéral de 5%, - il fallait inclure au moins 31 patients. - une réponse globale observé d'au moins 26% avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% supérieure à 10% était requise pour rejeter H_0.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Critère de jugement</u> :</p> <p>Le pourcentage de réponse globale a été analysé par un test exact de Fisher, avec un risque alpha bilatéral de 0,05, indépendamment pour chacun des groupes.</p> <p><u>Critères secondaires</u> :</p> <p>La durée de la réponse et la survie sans progression ont été analysées par la méthode de Kaplan Meier ; la médiane, le 25ème et 75ème percentiles ont été estimés avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95). Les pourcentages de survie sans progression à 3, 6 et 12 mois ont également été estimés. Le bénéfice clinique a été analysé selon la même méthode que celle du critère principal.</p> <p>La distribution de la survie a été estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. En outre, le taux de survie à des moments spécifiques (par exemple, 3, 6 et 12 mois, etc.) a été calculé, ainsi que les erreurs standard à l'aide de la formule de Greenwood.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population de tolérance : patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement. Cette population a été utilisée pour les analyses principales d'efficacité et de tolérance. - Population dont la réponse était évaluable : patients de la population de tolérance ayant au moins une lésion mesurable selon les critères mRECIST 1.1. à l'inclusion, disposant d'au moins une évaluation de la réponse après l'inclusion

¹¹ Critères mRECIST 1.1 pour les patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques :

1. Les ganglions lymphatiques ne sont pas considérés comme des lésions cibles. Les ganglions lymphatiques doivent être suivis comme des lésions non-cibles.

2. Les lésions osseuses ne sont pas considérées comme des lésions cibles.

3. La tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (18FDG-PET) n'est pas acceptable pour l'évaluation radiologique.

4. Un nouveau nodule tumoral à croissance progressive au sein d'une masse tumorale préexistante doit répondre aux critères suivants pour être considéré comme une preuve de progression de la maladie selon les critères mRECIST spécifiques aux GIST :

a. la lésion doit avoir une taille \geq 2 cm et être assurément une nouvelle lésion active du GIST (par exemple, rehaussée d'un contraste ou d'autres critères pour exclure un artefact) ;

b. la lésion doit s'étendre sur au moins 2 études d'imagerie séquentielles.

et n'ayant aucune déviation majeure au protocole. Cette population a été utilisée pour les analyses des critères relatifs à la réponse au traitement.

Plusieurs analyses des résultats (analyses multiples) ont été faites également :

- analyse du 16/11/2018 (suivi médian de 10,8 mois)
- analyse en mars 2020 (suivi de 26 mois).

Principaux amendements au protocole

Les résultats présentés par le laboratoire concernent les patients ayant reçu une posologie de 300 mg/j (posologie préconisée dans le RCP) ou de 400 mg/j (posologie maximale tolérée). Bien que la posologie initiale d'avapritinib dans la partie 2 de l'étude NAVIGATOR ait été de 400 mg/j, sur la base des données disponibles d'innocuité, de pharmacocinétique, de pharmaco-résistance et d'efficacité clinique, la posologie initiale a été ensuite réduite à 300 mg/j par amendement au protocole datant du 13/06/2017.

Résultats :

Les résultats d'efficacité sont ceux rapportés lors d'une première analyse réalisée le 16 novembre 2018 (après un suivi médian de 10,8 mois) ainsi que d'une 2^{ème} analyse réalisée en mars 2020 permettant de disposer de 26 mois de suivi. Seuls les résultats d'efficacité chez les patients atteints de GIST non résecable ayant une mutation D842V du gène PDGFRA sont présentés car correspondant à la population de l'AMM. En outre, les résultats concernent les patients ayant reçu une dose de 300 mg/j (dose recommandée dans la partie 2 de l'étude et conforme à l'AMM) ou de 400 mg/j (dose maximale tolérée) soit 38 patients. Sachant qu'au cours de l'étude, la posologie initiale prévue de 400 mg/j a été abaissée à 300 mg/j par amendement au protocole du 13/06/2017.

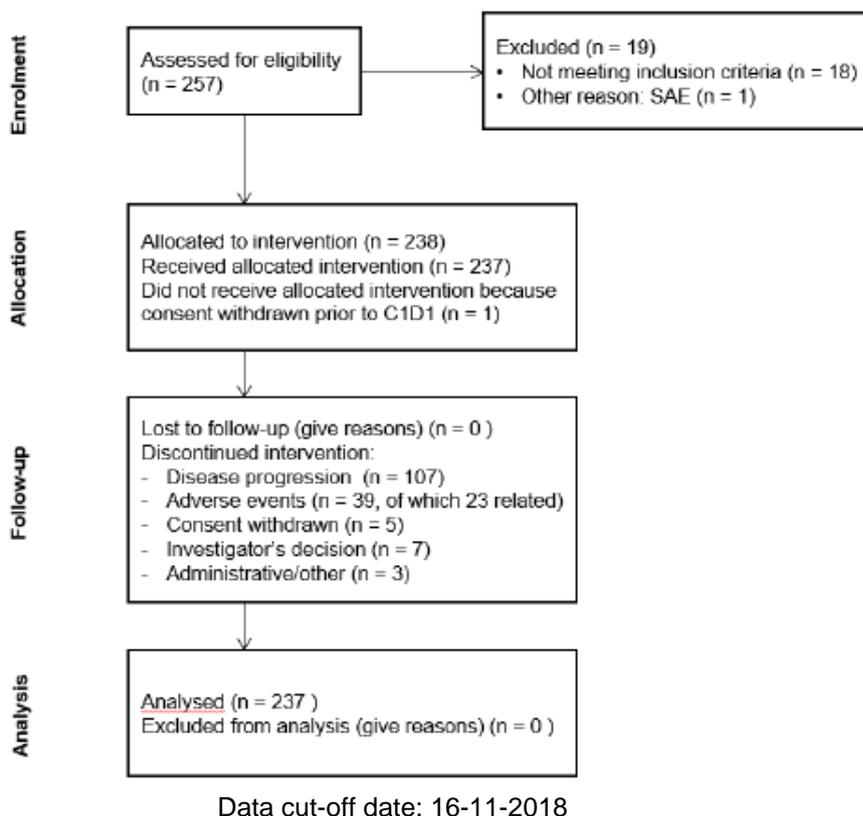
NB. Les proportions de réponse ont été similaires entre les groupes 300 mg/j et 400 mg/j et la majorité des patients ayant eu une réduction de posologie à 300 mg/j, les résultats des patients ayant reçu une dose initiale de 300 ou de 400 mg/jour ont été regroupés pour l'analyse principale.

► Effectifs

A la date de la première analyse (16/11/2018), 204 patients ont été inclus et ont reçu au moins une dose de traitement de 300 ou 400 mg ; dont 38 patients ayant la mutation D842V du gène PDGFRA (population PDGFRA/D842V, soit la population de l'indication AMM).

Avec 11 mois de suivi, le pourcentage d'arrêt de traitement a été de 26 % (N = 10/38), dont 3 % des patients en raison de la progression de la maladie et 18 % suite à la survenue d'événements indésirables (EI). Six patients sur les 38 ont arrêtés prématurément l'étude dont 4 patients décédés.

CONSORT flow diagram of study BLU-285-1101



Ref.: EPAR, p90/144

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les 38 patients du groupe 2, la majorité était des hommes (66%), d'origine caucasienne (66%), et âgés en moyenne de moins de 65 ans (58%). L'âge médian des patients était de 64 ans. La quasi-totalité avait un score de performance ECOG de 0 ou 1 (98%) et des métastases (97%) à leur inclusion.

Le nombre médian de lignes de traitement antérieur par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) était de 1 (variant de 0 à 5) sachant qu'environ 40% des patients avaient reçu au moins deux lignes de traitement antérieur par ITK. Parmi les patients ayant reçu un ITK, aucun n'avait atteint une réponse complète ou partielle après le dernier traitement par ITK.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à leur inclusion dans l'étude NAVIGATOR (population de tolérance – patients PDGFRA D842V)

	Total (N=38)
Age, ans	
Médiane	64,0
min-max	29-90
Sexe, n (%)	
Femme	13 (34,2)
Homme	25 (65,8)
Score de performance ECOG, n (%)	
0	13 (34,2)
1	23 (60,5)
2	2 (5,3)
Résection chirurgicale antérieure, n (%)	34 (89,5)
Taille de la plus grande lésion cible, n (%)	
≤10 cm	30 (78,9)

>10 cm	8 (21,1)
Maladie métastatique, n (%)	37 (97,4)
Nombre de lignes de traitements antérieurs par ITK, n (%)	
Médiane (min-max)	1,0 (0-5)
0	5 (13,2)
1	18 (47,4)
2	7 (18,4)
3	4 (10,5)
4+	4 (10,5)
Meilleure réponse au traitement antérieur par ITK, n (%)	
Réponse complète	0 (0,0)
Réponse partielle	0 (0,0)
Maladie stable	8 (21,1)
Progression de la maladie	13 (34,2)
Non-évaluable ou manquant	17 (44,7)

► Critère de jugement principal dans le sous-groupe avapritinib porteur de la mutation D842V/PDGFR A

Il s'agit du pourcentage de réponse globale (réponse partielle ou complète) selon les critères mRECIST1.1 évalué par les investigateurs dans la population de tolérance et pour le sous-groupe de patients ayant la mutation PDGFRA/D842V (N= 38 patients) :

Résultats après un suivi médian de 10,8 mois (analyse du 16/11/2018) :

- le pourcentage de réponse globale dans le groupe avapritinib a été de 89,5% (IC_{95%} [75,2% ; 97,1%]), avec 7,9 % de réponse complète et 81,6 % de réponse partielle comme meilleure réponse.
- aucun patient n'a eu de progression de la maladie comme meilleure réponse et la quasi-totalité des patients (97%) ont eu un bénéfice clinique selon les investigateurs.

Pour rappel, le bénéfice clinique a été défini comme la proportion de patients ayant eu une réponse complète, partielle ou une maladie stable pendant au moins 4 cycles à partir de la première dose administrée d'avapritinib.

Résultats après 26 mois de suivi (analyse faite en 03/2020) :

- le pourcentage de réponse globale a été de 94,7% (IC_{95%} [82,3% ; 99,4%]) avec 13,2% de réponse complète et 81,6% de réponse partielle. Deux patients qui avaient eu une réponse partielle initialement comme meilleure réponse ont eu une réponse complète et deux patients qui avaient une maladie stable, ont eu une réponse partielle.

Tableau 2 : Résultats (meilleure réponse) dans l'étude mono-bras NAVIGATOR dans la population de tolérance et pour le sous-groupe de patients ayant un GIST et la mutation PDGFRA /D842V

	Après un suivi médian de 10,8 mois (N=38)	Après un suivi médian de 26 mois (N=38)
Taux de réponse globale, N (%), IC_{95%}	34 (89,5%) [75,2 ; 97,1]	36 (94,7) [82,3 ; 99,4]
Réponse complète, n (%)	3 (7,9)	5 (13,2)
Réponse partielle, n (%)	31 (81,6)	31 (81,6)
Maladie stable, n (%)	4 (10,5)	2 (5,3)
Progression de la maladie, n (%)	0	0
Bénéfice clinique*, N (%), IC_{95%}	37 (97,4) [86,2 ; 99,9]	37 (97,4) [86,2 ; 99,9]

* Bénéfice clinique = proportion de patients ayant eu une réponse complète, partielle ou une maladie stable pendant ≥4 cycles à partir de la première dose de traitement.

► Critères secondaires exploratoires

- durée médiane de la réponse (DMR) :

- après un suivi médian de 10,8 mois (première analyse) : la DMR n'était pas atteinte, IC_{95%} [11,5 ; NA] avec 27/34 patients censurés.

Table 14.2.2.2.2 Summary of Duration of Response (CR/PR) by Central Radiology per mRECIST 1.1 and EMA Censoring Rule
Safety Population - PDGFR α D842V Patients

	Starting Dose (QD)			
	<300 mg (N=14)	300 mg (N=26)	400 mg (N=8)	300 mg/400 mg (N=34)
Patients with Events (n (%))	6 (42.9)	4 (15.4)	3 (37.5)	7 (20.6)
Patients Censored (n (%))	8 (57.1)	22 (84.6)	5 (62.5)	27 (79.4)
Kaplan-Meier Estimates				
Median (95% CI)	27.3 (9.2, 27.6)	- (11.5, -)	- (7.4, -)	- (11.5, -)

- après un suivi médian de 26 mois (2^{ème} analyse) : la DMR a été de 22,1 mois, IC_{95%} [14,1 ; NA] avec 17/36 patients censurés.

Table 35.2.2.2.2 Summary of Duration of Response (CR/PR) by Central Radiology per mRECIST 1.1 and EMA Censoring Rule
Safety Population - PDGFR α D842V Patients

	300 mg/400 mg (N=36)
Patients with Events (n (%))	19 (52.8)
Patients Censored (n (%))	17 (47.2)
Kaplan-Meier Estimates	
Median (95% CI)	22.1 (14.1, -)

- médiane de la survie sans progression (mSSP) :

- après avec un suivi médian de 10,8 mois, la mSSP n'était pas atteinte, IC_{95%} [18,4 ; NA] avec 31/38 patients censurés.

Table 14.2.3.2.2 Summary of Progression Free Survival per EMA Censoring Rule
Safety Population - PDGFR α D842V Patients

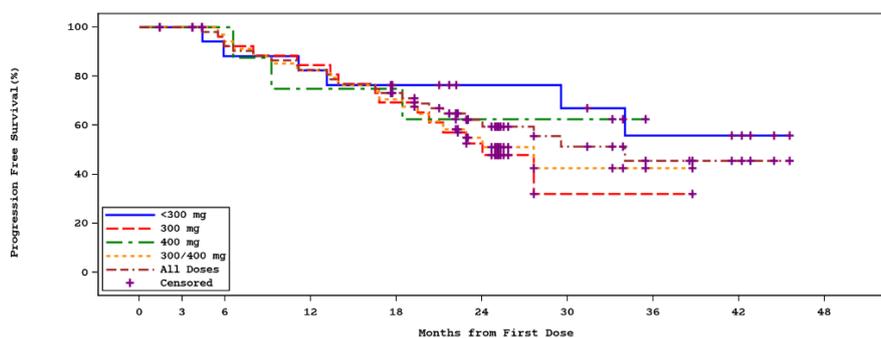
	Starting Dose (QD)			
	<300 mg (N=17)	300 mg (N=28)	400 mg (N=10)	300 mg/400 mg (N=38)
Patients with Events (n (%))	6 (35.3)	4 (14.3)	3 (30.0)	7 (18.4)
Patients Censored (n (%))	11 (64.7)	24 (85.7)	7 (70.0)	31 (81.6)
Kaplan-Meier Estimates				
Median (95% CI)	29.2 (29.2, 29.5)	- (13.4, -)	- (9.3, -)	- (18.4, -)

- après un suivi médian de 26 mois : la valeur estimée de la mSSP a été de 24,0 mois, IC_{95%} [18,4 ; NA] avec 19/38 patients censurés.

Table 35.2.3.2.2 Summary of Progression Free Survival per EMA Censoring Rule
Safety Population - PDGFR α D842V Patients

	300 mg/400 mg (N=38)
Patients with Events (n (%))	19 (50.0)
Number of Patients with PD	14 (36.8)
Patients Censored (n (%))	19 (50.0)
Kaplan-Meier Estimates	
Median (95% CI)	24.0 (18.4, -)

Figure 1 : Courbes de Kaplan Meier de la survie sans progression dans l'étude NAVIGATOR : analyse actualisée au 9/03/2020 dans la population de tolérance pour le sous-groupe des patients PDGFRA/D842V



Number at risk	0	3	6	12	18	24	30	36	42	48
<300 mg	17	17	15	14	11	8	7	5	4	0
300 mg	28	28	24	22	18	11	1	1	0	
400 mg	10	9	8	6	6	3	3	1	0	
300/400 mg	38	37	32	28	24	14	4	1	0	
All Doses	56	55	48	43	36	23	12	7	4	0

- Survie globale :

- après un suivi médian de 10,8 mois : la médiane de survie globale n'était pas atteinte (IC_{95%} [NA ; NA]) avec 34/38 patients censurés, soit une proportion de patients en vie de près de 90%.

Table 14.2.4.1.2 Summary of Overall Survival
Safety Population - PDGFRα D842V Patients

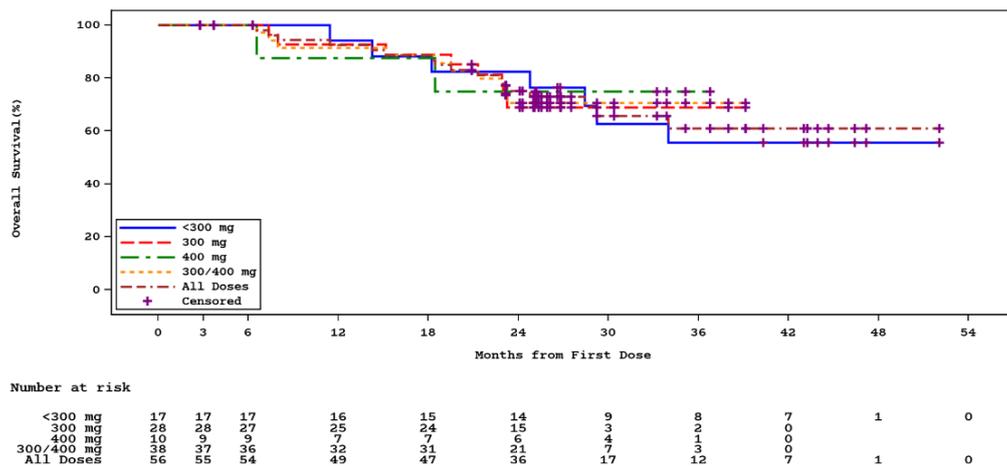
	Starting Dose (QD)			
	<300 mg (N=17)	300 mg (N=28)	400 mg (N=10)	300 mg/400 mg (N=38)
Patients with Events (n (%))	5 (29.4)	2 (7.1)	2 (20.0)	4 (10.5)
Patients Censored (n (%))	12 (70.6)	26 (92.9)	8 (80.0)	34 (89.5)
Median Follow-up Time				
All Patients [2]	26.6	9.9	19.1	10.8
Surviving Patients [3]	26.2	9.7	18.8	10.5
Kaplan-Meier Estimates [4]				
Median (95% CI)	- (29.2, -)	- (-, -)	- (18.5, -)	- (-, -)
25th, 75th percentiles	29.2, -	-, -	18.5, -	-, -

- après un suivi médian de 26 mois : la médiane de survie globale n'était pas atteinte (IC_{95%} [NA ; NA]) avec 28/38 patients censurés, soit une proportion de patients en vie de près de 74%.

Table 35.2.4.1.2 Summary of Overall Survival
Safety Population - PDGFRα D842V Patients

	300 mg/400 mg (N=38)
Patients with Events (n (%))	10 (26.3)
Patients Censored (n (%))	28 (73.7)
Median Follow-up Time	
All Patients [2]	25.5
Surviving Patients [3]	25.4
Kaplan-Meier Estimates [4]	
Median (95% CI)	- (-, -)

Figure 2 : Courbes de Kaplan Meier de la survie globale dans l'étude NAVIGATOR : analyse du 9/03/2020 dans la population de tolérance et le sous-groupe des patients PDGFRA D842V)



Source Laboratoire : TABLEAUX COMPLÉMENTAIRES NAVIGATOR – d'après figure 35.2.4.1.2.

Ces résultats ont un caractère exploratoire du fait de la méthodologie employée dans l'étude NAVIGATOR (absence de groupe contrôle et de gestion du risque alpha) et compte tenu de l'immaturation des données. L'interprétation de l'ensemble des résultats pour les critères de jugement (principal et secondaires) doit également tenir compte de la taille très limitée des effectifs.

7.1.2 Données issues d'une comparaison indirecte avec un cohorte historique

Afin d'évaluer la quantité d'effet clinique apportée par l'avapritinib, une comparaison indirecte a été réalisée entre les données de l'étude NAVIGATOR après un suivi médian de 26 mois (N = 38) et des données rétrospectives de patients atteints de GIST non résécable ou métastatique ayant une mutation PDGFRA de type D842V (témoin historique).

Méthodologie employée pour réaliser la comparaison indirecte

Une étude observationnelle (BLU-285-1002), rétrospective, multicentrique, basée sur l'analyse des dossiers patients a été faite aux Etats-Unis afin d'évaluer la survie de patients atteints d'un GIST localement avancé, métastatique ou récidivant ayant une mutation D842V du gène PDGFRA et traités par ITK avant la mise à disposition de l'avapritinib. L'analyse des dossiers patients a été réalisée afin d'identifier :

- le premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) prescrit dans un contexte de GIST non résécable ou métastatique, 3 patients ayant reçu un traitement par ITK pour une situation clinique autre qu'un GIST non résécable ou métastatique n'ont pas été retenus pour l'analyse. L'analyse incluait 19 patients.
- la date à laquelle le premier traitement par ITK pour la prise en charge d'un GIST non résécable ou métastatique a été débutée (date retenue dite de référence pour l'estimation de la survie globale).
- un total de 22 patients a été identifiés comme répondant aux critères d'inclusion ; il constitue le groupe contrôle historique pour la comparaison indirecte. **Chez ces 22 patients, la médiane de survie globale non ajustée entre la mise sous traitement pour un GIST D842V non résécable ou métastatique et le décès a été de 26,4 mois.**

Puis, un appariement des patients a été fait en utilisant des scores de propension inverses (IPW, *Inverse probability weighting*) pour rendre similaires les caractéristiques des patients issus de l'étude clinique NAVIGATOR et ceux de l'étude de cohorte témoin (contrôle historique).

Sur la base de la littérature scientifique et des variables disponibles dans les deux études, les facteurs de confusion associés au pronostic des patients identifiés et retenus ont été les suivants :

- sexe : homme *versus* femme,
- âge : <60 ans *versus* >60 ans,

- origine ethnique : caucasienne *versus* autre,
- localisation de la tumeur primitive : gastrique *versus* intestin grêle ou rectale,
- existence ou non de métastase,
- statut de performance ECOG : 0 *versus* 1 *versus* 2+
- durée de la maladie définie par le délai entre le diagnostic et l'instauration du traitement de référence) ; < 3 ans *versus* > 3 ans,
- nombre de lignes d'ITK (y compris avapritinib) à partir du premier ITK pour une maladie non résecable ou métastatique : 1 *versus* 2 *versus* 3 *versus* 4+.

La distribution de ces facteurs entre les deux groupes de patients (patients inclus dans l'étude NAVIGATOR et patients du groupe contrôle historique) a été analysée en termes de valeurs absolues et de fréquences relatives, puis comparée à l'aide d'un test du chi-deux.

Critères d'efficacité évalués :

- survie globale depuis le début du traitement de référence jusqu'à la date du décès (ou date de censure).
- survie sans progression (SSP) depuis le début du traitement de référence jusqu'à la date de l'événement de progression (ou date de censure). La progression a été définie selon les critères RECIST comme dans l'étude NAVIGATOR.
- le traitement de référence dans l'étude 1002 retenu a été le premier médicament ITK prescrit pour le traitement du GIST.

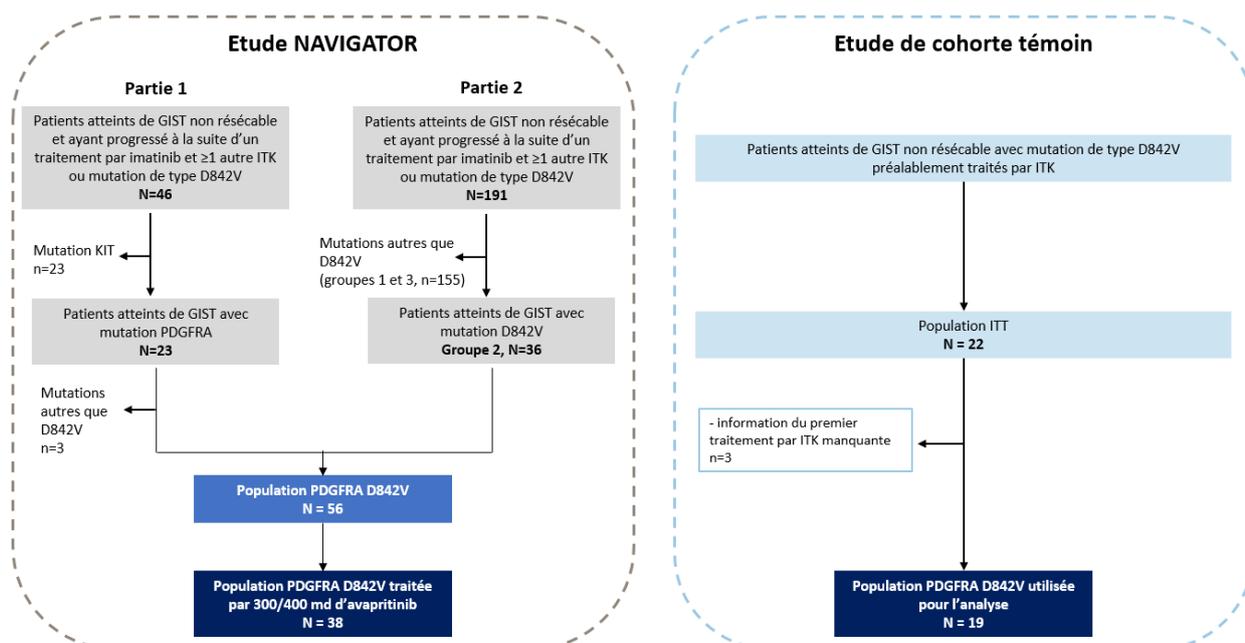
Résultats :

► Effectifs et caractéristiques des patients

Les populations considérées dans l'analyse correspondent aux

- 38 patients de l'étude NAVIGATOR correspondant aux patients de l'indication de l'AMM et traités à la dose recommandée dans le RCP,
- 19 patients issus de l'étude de cohorte témoin parmi les 22 patients retenus : trois patients ont été exclus car ayant eu un traitement par ITK pour une autre indication (cf. figure 3) :

Figure 3 : Analyse d'appariement – disposition des patients



L'analyse de la distribution des facteurs de confusion entre les deux groupes a montré que l'origine ethnique et le nombre de lignes de traitement antérieures étaient les seuls facteurs de confusion parmi ceux retenus dont la distribution différait de manière significative :

- les patients de l'étude NAVIGATOR ont été moins fréquemment d'origine caucasienne (71%) que ceux du groupe contrôle historique (95%), $p=0,042$;
- les patients de l'étude NAVIGATOR ont reçu moins de lignes de traitement antérieur par ITK que ceux du groupe contrôle historique, $p=0,040$.

Tableau 3 : Analyse d'appariement – distribution des facteurs de confusion

	Total (N=57)	Traitement		
		NAVIGATOR (N=38)	Etude de cohorte témoin (N=19)	p (test chi ²)
Sexe, n (%)				0,844
Homme	37 (64,9)	25 (65,8)	12 (63,2)	
Femme	20 (35,1)	13 (34,2)	7 (36,8)	
Age, n (%)				0,088
<60 ans	24 (42,1)	13 (34,2)	11 (57,9)	
≥60 ans	33 (57,9)	25 (65,8)	8 (42,1)	
Origine ethnique, n (%)				0,042
Caucasien	43 (79,6)	25 (71,4)	18 (94,7)	
Non-caucasien	11 (20,4)	10 (28,6)	1 (5,3)	
Manquant	3	3	0	
Localisation de la tumeur primitive, n (%)				0,823
Gastrique	44 (77,2)	29 (76,3)	15 (79,0)	
Intestin grêle ou rectum	13 (22,8)	9 (23,7)	4 (21,0)	
Maladie métastatique, n (%)				0,611
Non	2 (3,5)	1 (2,6)	1 (5,3)	
Oui	55 (96,5)	37 (97,4)	18 (94,7)	
Statut de performance ECOG, n (%)				0,400
0	14 (35,9)	13 (34,2)	1 (100,0)	
1	23 (59,0)	23 (60,5)	0 (0,0)	
≥2	2 (5,1)	2 (5,3)	0 (0,0)	
Manquant	18	0	18	
Durée de la maladie, n (%)				0,340
<3 ans	34 (59,6)	21 (55,3)	13 (68,4)	
≥3 ans	23 (40,4)	17 (44,7)	6 (31,6)	
Nombre de lignes d'ITK				0,040
1	8 (14,0)	5 (13,2)	3 (15,8)	
2	23 (40,4)	20 (52,6)	3 (15,8)	
3	10 (17,5)	6 (15,8)	4 (21,0)	
≥4	16 (28,1)	7 (18,4)	9 (47,4)	

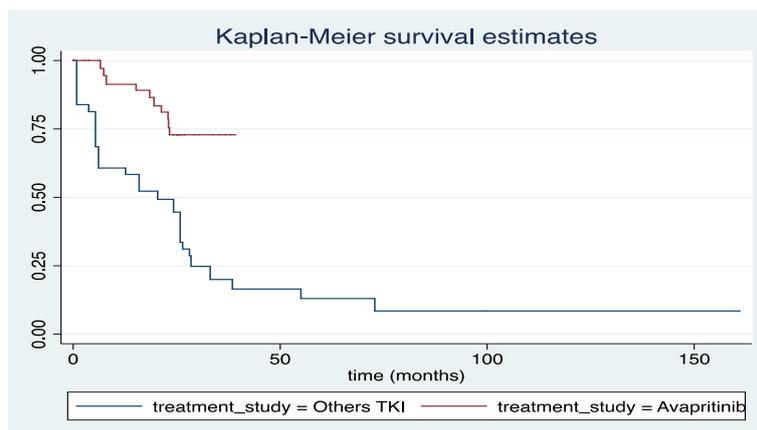
Source : Rapport comparaison indirecte – d'après tableau 2 p8.

► Résultats de la comparaison indirecte

Les scores de propension ont été calculés par régression logistique, sur la base des facteurs suivants : sexe, âge à l'instauration du traitement de référence, localisation de la tumeur primitive au moment du diagnostic, maladie métastatique à l'instauration du traitement de référence, nombre de lignes de traitement par ITK. **Le statut de performance ECOG n'a pas été retenu au vu du nombre de données manquantes.**

Après réalisation de l'appariement, la médiane de survie globale a été de 20,4 mois dans l'étude de cohorte témoin *versus* non-atteinte dans l'étude NAVIGATOR après un suivi médian de 26 mois.

Figure 4 : Analyse d'appariement – Survie globale



07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue selon le protocole de l'étude NAVIGATOR.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude NAVIGATOR

NB. Les données de tolérance issues du RCP (incluant notamment l'ensemble des patients inclus dans l'étude NAVIGATOR) sont présentées au chapitre 7.3.4.

Les données de tolérance présentées ci-dessous par le laboratoire sont celles des patients de l'étude NAVIGATOR ayant reçu l'avapritinib pour un GIST non résécable avec une mutation D842V du gène PDGFRA et ayant reçu une dose de 300 ou 400 mg/jour d'avapritinib (N = 38).

► Exposition à l'avapritinib

A la date de première analyse (16/11/2018), la durée moyenne de traitement a été de 48,3 semaines et la dose journalière moyenne de 240 mg/jour chez les patients ayant reçu une dose initiale de 300 mg et de 293 mg/jour chez ceux ayant reçu une dose initiale de 400 mg. Le suivi médian a été de 10,8 mois au moment de la première analyse. A la date de deuxième seconde analyse du 09/03/2020, le suivi médian était de 26 mois.

► Evénements et effets indésirables (EI)

A la date de première analyse (16/11/2018)

Après un suivi médian de 10,8 mois :

- les 38 patients (100%) avaient eu au moins un effet indésirable (EI liés au traitement).
- la fréquence des événements de grade ≥ 3 était de 79,8% et celle des événements graves (EIG) de 44,7%.

Parmi les événements d'intérêt particulier, des effets cognitifs (troubles de la mémoire) ont été rapportés chez 17 patients (44,7%), des hémorragies cérébrales chez 1 patient (2,6%). Aucun des trois décès survenus n'a été considéré comme lié au traitement.

A la date de 2^{ème} analyse (09/03/2020)

Après un suivi médian de 26 mois :

- tous les patients avaient des effets indésirables ;

- la fréquence des événements de grade ≥ 3 était de 94,7% et celle des événements graves (EIG) de 76,3% dont 42,1% considérés comme liés au traitement.

Parmi les EI d'intérêt particulier, des effets cognitifs (de grade 1 ou 2) ont été rapportés chez 24 patients (63,2%) ; 2 patients (5,3%) ont eu une hémorragie cérébrale.

Aucun des six décès survenus n'a été considéré comme lié au traitement.

► Événements les plus fréquents

A la date de 2^{ème} analyse (09/03/2020), les EI les plus fréquemment (incidence $\geq 25\%$) ont été similaires à ceux rapportés lors de la première analyse :

- nausées (28 patients, 73,7%),
- anémie (26 patients, 68,4%),
- diarrhées (25 patients, 65,8%),
- fatigue (22 patients, 57,9%),
- troubles de la mémoire (18 patients, 47,4%),
- œdème péri-orbital (17 patients, 44,7%) ; œdème facial (11 patients, 28,9%) ; œdème périphérique (12 patients, 31,6%),
- perte d'appétit (15 patients, 39,5%),
- larmoiement excessif (13 patients, 34,2%),
- vomissements (12 patients, 31,6%) ; douleur abdominale (12 patients, 31,6%),
- augmentation de la bilirubinémie (12 patients, 31,6%), hypokaliémie (12 patients, 31,6%),
- neutropénie (11 patients, 28,9%),
- vertiges (10 patients, 26,3%),
- céphalées (10 patients, 26,3%).

Les EI rapportés à une incidence $\geq 10\%$ sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : EI les plus fréquents d'incidence $\geq 10\%$ (date de *cut-off* du 9 mars 2020) dans la population de tolérance chez les patients PDGFRA /D842V de l'étude NAVIGATOR

	Total (N=38)
Patients ayant eu au moins un EI, N (%)	38 (100)
Affections gastrointestinales	37 (97,4)
Nausées	28 (73,7)
Diarrhées	25 (65,8)
Vomissements	12 (31,6)
Douleur abdominale	12 (31,6)
Dyspepsie	9 (23,7)
Constipation	7 (18,4)
Sécheresse buccale	6 (15,8)
Reflux gastro-œsophagien	6 (15,8)
Ascites	5 (13,2)
Douleur abdominale supérieure	4 (10,5)
Distension abdominale	4 (10,5)
Hypersécrétion salivaire	4 (10,5)
Troubles généraux	34 (89,5)
Fatigue	22 (57,9)
Œdème périphérique	12 (31,6)
Œdème facial	11 (28,9)
Pyrexie	8 (21,1)
Frissons	4 (10,5)
Asthénie	4 (10,5)
Affections du système nerveux	33 (86,8)
Troubles de la mémoire	18 (47,4)
Vertiges	10 (26,3)
Céphalées	10 (26,3)
Dysgueusie	8 (21,1)
Troubles cognitifs	5 (13,2)
Affections oculaires	31 (81,6)
Œdème péri-orbital	17 (44,7)
Larmoiement excessif	13 (34,2)
Œdème des paupières	7 (18,4)

Vision trouble	4 (10,5)
Investigations	30 (78,9)
Augmentation de la bilirubinémie	12 (31,6)
Perte de poids	8 (21,1)
Augmentation ASAT	9 (23,7)
Augmentation de la créatinémie	5 (13,2)
Diminution du nombre de neutrophiles	6 (15,8)
Augmentation de la protéine C réactive	4 (10,5)
Diminution du nombre de plaquettes	4 (10,5)
Troubles métaboliques et de la nutrition	29 (76,3)
Perte d'appétit	15 (39,5)
Hypokaliémie	12 (31,6)
Hypomagnésémie	9 (23,7)
Hypophosphatémie	8 (21,1)
Hypoalbuminémie	4 (10,5)
Affections hématologiques et du système lymphatique	29 (76,3)
Anémie	26 (68,4)
Neutropénie	11 (28,9)
Leucopénie	7 (18,4)
Lymphopénie	4 (10,5)
Thrombocytopénie	4 (10,5)
Infections et infestations	27 (71,1)
Infection des voies respiratoires supérieures	9 (23,7)
Infection urinaire	5 (13,2)
Conjonctivite	6 (15,8)
Rhinopharyngite	4 (10,5)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	21 (55,3)
Changement de la couleur des cheveux	9 (23,7)
Prurit	7 (18,4)
Rash	5 (13,2)
Alopécie	6 (15,8)
Sécheresse cutanée	6 (15,8)
Erythème	4 (10,5)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	20 (52,6)
Toux	7 (18,4)
Dyspnée	7 (18,4)
Epanchement pleural	6 (15,8)
Affections psychiatriques	20 (52,6)
Insomnie	6 (15,8)
Etat confusionnel	7 (18,4)
Affections musculosquelettiques et systémiques	18 (47,4)
Douleur dorsale	6 (15,8)
Myalgie	5 (13,2)
Douleur aux extrémités	4 (10,5)
Arthralgie	4 (10,5)
Affections hépatobiliaires	6 (15,8)
Hyperbilirubinémie	6 (15,8)
Affections vasculaires	6 (15,8)
Hypertension	5 (13,2)

► Evénements indésirables de grade 3 ou plus

A la date de la première analyse (16/11/2018), 30 patients (78,9%) ont rapporté des EI de grades ≥ 3 . Les EI de grades ≥ 3 considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 23 patients (60,5%).

Les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 10\%$) ont été : anémie (10 patients, 26,3%) et diminution du nombre de neutrophiles (4 patients, 10,5%).

A la date de 2^{ème} analyse (09/03/2020), 36 patients (94,7%) ont rapporté des EI de grades ≥ 3 . Les EI de grades ≥ 3 considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 30 patients (78,9%). Les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 10\%$) ont été similaires à ceux rapportés lors de la première analyse ; anémie (16 patients, 42,1%), diminution du nombre de neutrophiles (4 patients, 10,5%) et hypokaliémie (4 patients, 10,5%).

Les EI de grades ≥ 3 dont la fréquence a été $\geq 5\%$ sont présentés ci-dessous :

Tableau 5 : EI de grade ≥ 3 d'incidence ≥ 5 % (date de *cut-off* du 9 mars 2020) dans la population de tolérance chez les patients PDGFRA /D842V de l'étude NAVIGATOR

	Total (N=38)
Patients ayant eu au moins un EI de grades ≥ 3, N (%)	36 (94,7)
Affections hématologiques et du système lymphatique	19 (50,0)
Anémie	16 (42,1)
Neutropénie	3 (7,9)
Troubles métaboliques et de la nutrition	13 (34,2)
Hypokaliémie	4 (10,5)
Hypophosphatémie	2 (5,3)
Hypocalcémie	2 (5,3)
Hyponatrémie	2 (5,3)
Affections gastrointestinales	10 (26,3)
Diarrhées	3 (7,9)
Investigations	13 (34,2)
Diminution du nombre de neutrophiles	6 (15,8)
Augmentation de la bilirubinémie	2 (5,3)
Infections et infestations	7 (18,4)
Sepsis	2 (5,3)
Infection urinaire	2 (5,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	6 (15,8)
Epanchement pleural	3 (7,9)
Dyspnée	2 (5,3)
Troubles généraux	5 (13,2)
Progression de la maladie	2 (5,3)
Affections du système nerveux	4 (10,5)
Hémorragie intracrânienne	2 (5,3)
Affections vasculaires	2 (5,3)
Hypertension	2 (5,3)

► **Événements indésirables graves (EIG)**

A la date de 2^{ème} analyse (09/03/2020) :

- 29 patients (76,3%) ont rapporté des EIG. Deux tiers des patients (60,5%) ont rapporté des EIG de grades ≥ 3 . Les EIG considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez 7 patients (18,4%).
- les EI les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 5\%$) ont été : anémie (4 patients, 10,5%), hémorragie gastrointestinale (2 patients, 5,3%), épanchement pleural (2 patients, 5,3%) et pneumonie par aspiration (2 patients, 5,3%).

► **Événements indésirables ayant conduit à une interruption, une réduction de dose ou à l'arrêt du traitement**

A la date de l'analyse actualisée (09/03/2020) :

- 14 patients (36,8%) ont rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement.
- les EI plus fréquemment rapportés ont été hémorragie intracrânienne (2 patients, 5,3%) et progression de la maladie (2 patients, 5,3%) ; les autres EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 1 patient.
- les interruptions de traitement ont concerné 34 patients (89,5%) ; les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 10\%$) ont été : anémie (9 patients, 23,7%), vertiges (5 patients, 13,2%), augmentation de la bilirubinémie (5 patients, 13,2%), diminution du nombre de neutrophiles (5 patients, 13,2%), fatigue (5 patients, 13,2%), troubles de la mémoire (4 patients, 10,5%) et diarrhées (4 patients, 10,5%). Les autres EI ayant conduit à une interruption de traitement ont été rapportés chez ≤ 3 patients.
- les réductions de dose ont concerné 29 patients (76,3%) ; les EI ayant entraîné une réduction de dose les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 10\%$) ont été : diminution du nombre de neutrophiles (5 patients, 13,2%) et anémie (5 patients, 13,2%). Les autres EI ayant conduit à une réduction de dose ont été rapporté chez ≤ 3 patients.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le plan de gestion de risques (PGR) actualisé au 14 juillet 2020 liste les risques importants et informations manquantes suivants :

Tableau 7 : PGR - Liste des risques importants et informations manquantes pour l'avapritinib

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Hémorragie intracrânienne (hémorragie intracrânienne, hémorragie cérébrale, hématome sous-dural).- Effets cognitifs (altération de la mémoire, troubles cognitifs, état de confusion, encéphalopathie).- Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs ou inducteurs modérés ou forts du CYP3A.
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Toxicité cardiaque dont allongement du QT.- Toxicité embryofœtale.
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.- Interactions médicamenteuses avec les substrats du CYP3A.

7.3.3 Données issues du DSUR¹²

Des données de pharmacovigilance pour AYVAKYT (avapritinib) proviennent du 5^{ème} DSUR couvrant la période du 9/07/2019 au 8/07/2020.

Exposition au traitement

Pour rappel, AYVAKYT (avapritinib) a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 9/01/2020. Depuis cette date de première commercialisation aux Etats-Unis, l'exposition cumulée des patients à l'avapritinib a été estimée à 124 patients. L'exposition cumulée des patients à l'avapritinib lors des programmes d'usage compassionnel et d'accès précoce depuis avril 2017 a été estimée à 395 patients. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié (par rapport au RCP actuel).

7.3.4 Données issues du RCP

Les données du RCP concernent les événements/effets indésirables rapportés pour les patients exposés à l'avapritinib au cours du développement clinique :

« La base de données de sécurité comprend un total de 585 patients atteints de GIST (toutes doses confondues), dont 550 patients qui ont reçu de l'avapritinib à une dose initiale de 300 mg ou de 400 mg.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés, tous grades confondus, pendant le traitement par AYVAKYT sont les suivants : nausée (45 %), fatigue (40 %), anémie (39 %), œdème périorbitaire (33 %), œdème du visage (27 %), hyperbilirubinémie (28 %), diarrhée (26 %), vomissement (24 %), œdème périphérique (23 %), larmoiement accru (22 %), diminution de l'appétit (21 %) et trouble de la mémoire (20 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 23 % des patients ayant reçu de l'avapritinib. Les effets indésirables graves les plus fréquents survenus pendant le traitement par l'avapritinib étaient l'anémie (6 %) et l'épanchement pleural (1 %).

Les effets indésirables entraînant l'arrêt définitif du traitement les plus fréquents étaient la fatigue, l'encéphalopathie et l'hémorragie intracrânienne (< 1 % chacune).

Les effets indésirables entraînant une réduction de la dose comprenaient l'anémie, la fatigue, la diminution du nombre de neutrophiles, l'augmentation de la bilirubine sanguine, les troubles de la mémoire, les troubles cognitifs, l'œdème périorbitaire, les nausées et l'œdème du visage. »

¹² DSUR : rapport actualisé de pharmacovigilance pour les produits en développement.

Autres informations :

Le RCP fournit des informations complémentaires relatives à certains effets indésirables et en cas d'utilisation chez les sujets âgés :

Hémorragie intracrânienne

- Une hémorragie intracrânienne (par exemple, un hématome sous-dural, une hémorragie cérébrale et un hématome cérébral) est survenue chez 10 (1,7 %) des 585 patients atteints de GIST (toutes doses confondues) et chez 9 (1,6 %) des 550 patients atteints de GIST qui ont reçu AYVAKYT à une dose initiale de 300 mg ou 400 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).
- Les événements d'hémorragie intracrânienne (tous grades confondus) se sont produits dans un intervalle allant de 8 à 84 semaines après l'instauration du traitement par AYVAKYT, avec un délai médian de 22 semaines. Le délai médian d'amélioration et de résolution était de 25 semaines pour une hémorragie intracrânienne de grade ≥ 2 .

Effets cognitifs

- Des effets cognitifs sont apparus chez 194 (33 %) des 585 patients atteints de GIST (toutes doses confondues) et chez 182 (33 %) des 550 patients atteints de GIST qui ont reçu AYVAKYT à des doses initiales de 300 ou 400 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4). Chez les patients ayant présenté un événement (tous grades confondus), le délai médian d'apparition de l'événement était de 8 semaines.
- Parmi les patients ayant présenté un effet cognitif de grade ≥ 2 (impact sur les activités de la vie quotidienne), le délai médian d'amélioration de l'événement était de 15 semaines.
- Des troubles de la mémoire sont survenus chez 20 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3. Des troubles cognitifs sont survenus chez 12 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3.
- Un état confusionnel s'est produit chez 5 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3. Une encéphalopathie est survenue chez < 1 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3.
- Des effets cognitifs graves ont été signalés chez 9 des 585 (1,5 %) patients atteints de GIST (toutes doses confondues), dont 7 des 550 (1,3 %) patients du groupe GIST qui ont reçu une dose initiale de 300 ou 400 mg une fois par jour.
- Dans l'ensemble, 1,3 % des patients ont dû arrêter définitivement le traitement par AYVAKYT en raison d'un effet cognitif.
- Des effets cognitifs sont survenus chez 37 % des patients âgés de ≥ 65 ans ayant reçu une dose initiale de 300 ou 400 mg une fois par jour.

Personnes âgées

- Dans les études NAVIGATOR et VOYAGER (N = 550), 39 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 9 % avaient 75 ans et plus.
- Par rapport aux patients plus jeunes (< 65 ans), un plus grand nombre de patients âgés de ≥ 65 ans ont signalé des effets indésirables qui ont conduit à une réduction de la dose (55 % contre 45 %) et l'arrêt du traitement (18 % contre 4 %).
- Les types d'effets indésirables signalés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont signalé davantage d'effets indésirables de grade > 3 que les patients plus jeunes (63 % contre 50 %). »

07.4 Résumé & discussion

Le laboratoire sollicite la prise en charge d'AYVAKYT (avapritinib) en ville et à l'hôpital. L'avapritinib est un inhibiteur de kinase (ITR) de type 1 qui a démontré une activité biochimique in vitro sur les mutants PDGFRA D842V et KIT D816V associés à une résistance à l'imatinib, au sunitinib et au régorafénib. Il s'agit de la première spécialité qui a obtenu une AMM pour le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résecables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA). La sélection des patients porteurs de la mutation très rare doit être fondée sur une méthode de test validée.

La dose initiale recommandée est de 300 mg/j d'avapritinib en une prise orale, la dose étant ajustée ensuite selon la survenue des effets indésirables. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (cf. RCP). L'AMM, européenne et centralisée, est conditionnelle : les résultats de plusieurs études cliniques (cf. 07.5 Programme d'études) sont attendues par l'EMA.

L'avapritinib a le statut de médicament orphelin depuis le 17/07/2017 et est disponible en France selon la procédure d'ATU (nominative puis de cohorte depuis le 21/09/2020). Du 09/09/2019 au 20/09/2020, 10 patients français ont reçu l'avapritinib pour des GIST non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V/PDGFRA). Aucune donnée clinique issue de l'ATU de cohorte n'est disponible.

► Efficacité (dont qualité de vie)

A l'appui de la demande de prise en charge, le laboratoire a fourni les données d'une seule étude clinique (BLU-285-1101 ; NAVIGATOR) : non comparative (mono-bras) de phase 1, ouverte, multicentrique ayant inclus des patients ayant un GIST ainsi qu'une comparaison des résultats de l'étude NAVIGATOR avec ceux provenant d'un groupe contrôle « historique ».

Dans l'étude NAVIGATOR, un total de 217 patients a reçu une dose initiale de 300 mg ou de 400 mg une fois par jour et 38 patients étaient porteurs de la mutation D842V/PDGFRA parmi les patients inclus (seuls les résultats de ce sous-groupe correspondant à l'AMM validée seront pris en compte). Parmi les 38 patients, la majorité étaient des hommes (66%), d'origine caucasienne (66%), âgés en moyenne de moins de 65 ans (58%). La quasi-totalité avaient à leur inclusion un score de performance ECOG de 0 ou 1 (98% de patients en relativement bon état général) et une maladie métastatique (97%). Un total de 86,1% avaient déjà reçu au moins un inhibiteur de tyrosine kinase de 1 (ITK) et environ 40% avaient déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieur par ITK. L'efficacité clinique de l'avapritinib a été évaluée en termes de proportion de patients ayant eu une réponse globale (critère principal de jugement) c'est-à-dire ayant eu une réponse complète ou partielle comme meilleure réponse évaluée selon les critères mRECIST 1.1.13.

La proportion de patients ayant eu une réponse globale (critère principal de jugement évalué selon les critères mRECIST 1.1) après 10,8 mois de suivi a été de 89,5% (IC95% : [75,2% ; 97,1%]), dont 7,9% de réponse complète et 81,6% de réponse partielle comme meilleure réponse. Aucun patient n'a eu de progression de la maladie comme meilleure réponse et la quasi-totalité des patients (97%) ont eu un bénéfice clinique. Après 26 mois de suivi, la proportion de réponse globale a été de 94,7% (IC95% [82,3% ; 99,4%]), liée à une augmentation des réponses complètes par rapport aux résultats de la première analyse : 13,2% de réponse complète et 81,6% de réponse partielle chez les patients présentant une mutation D842V du gène PDGFRA. Aucun patient n'a eu de progression de la maladie comme meilleure réponse et la quasi-totalité des patients (97%) ont eu un bénéfice clinique. La durée de la réponse, la survie sans progression, la survie globale ont été des critères secondaires d'efficacité exploratoires qui ont fait l'objet de plusieurs analyses après 10,8 mois puis 26 mois de suivi notamment sans gestion du risque de faux positif ou risque alpha global.

Après un suivi médian de 26 mois :

- la durée médiane de réponse a été de 22,1 mois ;
- la médiane de SSP a été de 24,0 mois ;
- la proportion de patients en vie était de 74% et la médiane de survie globale n'était pas atteinte.

Les résultats de la comparaison de ces résultats avec la cohorte historique sont exploratoires et d'interprétation très délicate. On ne dispose pas d'évaluation de la qualité de vie des patients dans cette étude.

¹³ Il s'agit de critères d'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides modifiés pour les patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques.

► Tolérance

L'analyse du profil de tolérance de l'avapritinib est faite à partir des données recueillies chez 585 patients atteints de GIST (toutes doses confondues), dont 550 patients l'ayant reçu à une dose initiale de 300 mg ou de 400 mg. Chez l'ensemble des patients, les effets indésirables (EI) les plus fréquemment signalés, tous grades confondus, ont été les suivants : nausée (45 %), fatigue (40 %), anémie (39 %), œdème périorbitaire (33 %), du visage (27 %), hyperbilirubinémie (28 %), diarrhée (26 %), vomissement (24 %), œdème périphérique (23 %), larmoiement accru (22 %), diminution de l'appétit (21 %) et trouble de la mémoire (20 %). Des effets indésirables graves sont survenus chez 23 % des patients ayant reçu de l'avapritinib. Les EI graves les plus fréquents ont été l'anémie (6 %) et l'épanchement pleural (1 %). Une hémorragie intracrânienne (hématome sous-dural, une hémorragie cérébrale, hématome cérébral) est survenue chez 10 (1,7 %) des 585 patients atteints de GIST (toutes doses confondues) et chez 9 (1,6 %) des 550 patients atteints de GIST qui ont reçu AYVAKYT à une dose initiale de 300 mg ou 400 mg par jour. Des effets cognitifs graves ont été signalés chez 9 des 585 (1,5 %) patients atteints de GIST (toutes doses confondues), dont 7 des 550 (1,3 %) patients du groupe GIST qui ont reçu une dose initiale de 300 ou 400 mg une fois par jour. Dans l'ensemble, 1,3 % des patients ont dû arrêter définitivement le traitement par AYVAKYT en raison d'un effet cognitif. Les EI entraînant l'arrêt définitif du traitement les plus fréquents ont été la fatigue, l'encéphalopathie et l'hémorragie intracrânienne (< 1 % chacune). Ceux entraînant une réduction de la posologie ont été l'anémie, la fatigue, la diminution du nombre de neutrophiles, l'augmentation de la bilirubine sanguine, les troubles de la mémoire, les troubles cognitifs, l'œdème périorbitaire, les nausées et l'œdème du visage. Parmi les 550 patients atteints de GIST, 39 % étaient âgés de 65 ans et plus et 9 % de 75 ans et plus. Les patients plus âgés ont eu davantage d'EI de grade > 3 que les patients plus jeunes (63 % contre 50 %).

Les 38 patients atteints de GIST porteuses de la mutation D842V/PDGFR, après un suivi médian de 26 mois, ont tous eu des effets indésirables au cours de l'étude avec un profil de tolérance similaire à celui des patients non porteurs de la mutation D842V. La posologie initiale de 300 mg ou de 400 mg/j d'avapritinib a dû être réduite chez 71 % d'entre eux (à 200 mg ou 100 mg/j) dans un délai médian de 12 semaines. Après 12 mois, 27 patients étaient sous avapritinib : 22 % à la posologie de 300 mg/j, 37 % à la posologie de 200 mg/j et 41 % à celle de 100 mg/j. La fréquence des événements de grade ≥ 3 a été de 94,7%, celle des événements graves (EIG) de 76,3% sachant que chez 42,1% des patients, les EIG ont été considérés comme liés au traitement. Aucun des six décès survenus n'a été considéré comme lié au traitement.

► Discussion

Les résultats cliniques disponibles pour l'avapritinib dans le traitement des GIST porteuses de la mutation D842V/PDGFR sont en faveur d'un bénéfice clinique en termes de réponses tumorales partielle et complète sachant qu'aucun traitement efficace n'est actuellement disponible dans les formes non résecables ou métastatiques. Un effet sur la morbi-mortalité est également suggéré par ces données. Cependant, le niveau de preuve des données cliniques doit être interprété en tenant compte des limites méthodologiques suivantes :

- L'étude NAVIGATOR est une étude mono-bras de phase I. L'absence de groupe contrôle interne peut se justifier par la difficulté de recruter les patients, la maladie étant très rare.

Néanmoins, il convient d'indiquer que dans le contexte où aucune donnée comparative n'est disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par avapritinib, l'introduction de ce médicament dans la stratégie thérapeutique s'accompagne d'une prise de risque plus importante que pour les médicaments dont l'efficacité est fondée sur une comparaison réalisée avec un contrôle du risque de conclure à tort à l'efficacité du traitement (risque alpha communément admis à 5% en bilatéral).

- Dans ce cas, le recours à un contrôle externe est à envisager. Le laboratoire a présenté les résultats d'une comparaison des résultats chez les patients de l'étude NAVIGATOR avec ceux de patients issus d'une cohorte « contrôle historique » de 19 patients. Aucune hypothèse sur l'efficacité attendue n'a été faite (non-respect de la démarche de nature hypothético-déductive) ; cette comparaison indirecte n'était pas prévue au protocole. L'existence de biais de confusion due à des différences entre les patients de l'étude

NAVIGATOR et ceux de la cohorte historique ne peut non plus être écartée¹⁴. Il s'agit de données post-hoc qui n'ont qu'un caractère exploratoire.

- En plus des nombreux effets indésirables déjà connus avec cette classe de médicaments et observés avec l'avapritinib dans l'étude NAVIGATOR, des effets indésirables neurologiques spécifiques à l'avapritinib (troubles cognitifs graves chez au moins un tiers des patients et hémorragies intracérébrales chez 5% d'entre eux) ont été observés dans l'étude NAVIGATOR.
- Aucune mesure de la qualité de vie celle-ci n'a été mise en œuvre dans l'étude NAVIGATOR.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité reste à établir dans l'attente des résultats des études demandées pour cette AMM conditionnelle et aucun impact sur la qualité de vie n'est à ce jour démontré. **Néanmoins, au regard de la rareté des GIST porteurs de la mutation pour lesquels la recherche de la mutation fait partie intégrante du diagnostic et de la prise en charge, et au regard des pourcentages de réponse globale élevés bien qu'issus d'une étude préliminaire (faible nombre de patients dans une étude de phase I, faible recul, absence de donnée de comparaison, etc.), la Commission considère que AYVAKYT (avapritinib) pourrait apporter une réponse partielle dans l'attente de données complémentaires.**

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues au niveau de l'EMA (cf. 07.5 programme d'études). Ces données complémentaires ont été demandées par la Commission (cf. 010. Recommandations de la Commission).

07.5 Programme d'études

Dans l'indication évaluée :

L'octroi de l'AMM est conditionnel. Les résultats des études suivantes sont attendus et pourront conduire à une réévaluation par l'EMA de l'AMM actuelle :

Objectifs des données attendues	Date
Afin de confirmer la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'avapritinib dans le traitement des patients adultes atteints de GIST non résécables ou métastatiques et porteurs de la mutation D842V de PDGFRA, le Titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude BLU-285-1303 (données d'efficacité de la population avec mutation D842V de PDGFRA et données de sécurité d'emploi de la population globale de la sécurité d'emploi). Il s'agit d'une étude de phase 3 ouverte, randomisée, en cours, comparant l'avapritinib au régorafénib chez des patients atteints de GIST localement avancées non résécables ou métastatiques.	Juin 2021
Afin de confirmer la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'avapritinib dans le traitement des patients adultes atteints de GIST non résécables ou métastatiques et porteurs de la mutation D842V de PDGFRA, le Titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude BLU-285-1101 . Il s'agit d'une étude de phase 1 ouverte à un seul bras, à plusieurs cohortes, en cours, chez des patients atteints de GIST et d'autres tumeurs solides en rechute et réfractaires .	Décembre 2021
Afin de confirmer la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'avapritinib dans le traitement des patients adultes atteints de GIST non résécables ou métastatiques et porteurs de la mutation D842V de PDGFRA, le Titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats d'une étude observationnelle évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité chez des patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques portant la mutation D842V de PDGFRA. Le plan d'étude n'est pas précisé.	Décembre 2027

¹⁴ Cucherat M et al. From single-arm studies to externally controlled studies. Methodological considerations and guidelines. *Therapie* 2020;75(1):21-27.

Registre de patients atteints de GIST non résécable ou métastatique traités par avapritinib (AYVAKYT) en France

- Le laboratoire Blueprint Medicines souhaite soutenir la mise en place par le Centre Léon Berard (HCL), qui en sera promoteur, accompagné du réseau NETSARC, d'un registre de patients présentant un GIST non résécable ou métastatique et la mutation PDGFRA/D842V traité par avapritinib.
- Ce registre, mis en place dans les centres experts de la prise en charge des GIST, inclura les patients ayant eu accès au traitement via l'ATU.
- L'objectif principal de ce registre est de décrire la survie des patients traités par avapritinib en vie réelle à travers leur survie globale ainsi que d'évaluer la sécurité du produit.
- La mise en place effective de ce registre est prévue pour le dernier trimestre 2020.

Registre international de patients atteints de GIST non résécable ou métastatique traités par avapritinib en 1ère ligne de traitement

- Une étude de type PASS (post authorization safety study) va être mise en place par Blueprint Medicines et ses résultats seront analysés par l'EMA.
- Cette étude internationale devrait inclure des patients traités en première ligne de traitement par avapritinib pour un GIST avec la mutation D842V, métastatique ou non résécable.

Autres situations cliniques que les GIST (potentielles extensions d'indication) :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité attendue des données
Indication 1 - Mastocytose systémique avancée		
EXPLORER	Etude de phase I en ouvert, non comparative	2021
PATHFINDER	Etude de phase II en ouvert, non comparative	2022
Indication 2 - Mastocytose systémique indolente		
PIONEER	Etude de phase II randomisée, en double aveugle versus placebo comparant avapritinib + soins de support au placebo + soins de support	2024

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique actuelle des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) dépend du stade de la maladie ; elle diffère selon que ces tumeurs sont localisées (environ 85% des cas), la résection chirurgicale complète de la tumeur étant alors le traitement de référence ou non (tumeurs localement avancés ou métastatiques non résécables, 10 à 15% des GIST)

L'analyse génétique (recherche de mutation par biologie moléculaire) de ces tumeurs est aussi primordiale : la présence d'une mutation et le type de mutation sont des facteurs pronostiques importants et influencent l'efficacité du traitement, en particulier en situation métastatique, avec notamment la recherche des mutations des gènes KIT ou PDGFRA¹⁵. La mutation D842V PDGFRA concerne environ 2% des patients métastatiques ou non résécables

Selon une étude rétrospective de patients traités par imatinib (Cassier et al. 2012) à partir de données collectées dans les centres de références et groupes de collaboration pour les GIST en Europe, parmi les patients avec mutation PDGFRA/D842V, aucun n'a eu de réponse au traitement par imatinib. En outre, le pronostic apparaissait le plus défavorable chez ces patients, avec :

¹⁵ Landi B, Blay J., et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs): French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Digestive and Liver Disease 2019 ;51(9) :1223-1231.

- une médiane de survie sans progression de 2,8 mois (IC95% : [2,6 ; 3,2]) en cas de mutation PDGFRA/D842V et de 28,5 mois (IC95% : [5,4 ; 51,6]) chez ceux ayant une tumeur avec un autre type de mutation PDGFRA ;
- après un suivi de 46 mois, une médiane de survie globale de 14,7 mois chez les patients ayant une mutation PDGFRA/D842V alors qu'elle n'était pas atteinte chez les patients avec une GIST avec un autre type de mutation PDGFRA.

La prise en charge des patients atteints de GIST avec la mutation PDGFRA/D842V justifie :

- l'avis d'un **centre régional de référence dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives** est recommandé, notamment pour les cas atypiques ou de prise en charge délicate ou pouvant faire l'objet d'une inclusion dans un essai ;
- la tenue d'une **réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP¹⁶)** pour les décisions thérapeutiques chez les patients atteints de GIST localement avancées ou métastatiques (avec mutation PDGFRA/D842V) selon le réseau de prise en charge des sarcomes des tissus mous NETSARC, et sachant que la substitution D842V du gène PDGFRA confère une résistance primaire à l'imatinib¹⁷ et aux autres ITK (cf. besoin médical).

Les recommandations de l'ESMO de 2018 considéraient qu'il n'existait pas de traitement recommandé chez ces patients.

Place de l'avapritinib (AYVAKYT)

AYVAKYT (avapritinib), inhibiteur de kinase de type 1, est un médicament de 1^{ère} intention dans la stratégie thérapeutique des GIST non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).

La décision d'instauration du traitement par AYVAKYT (avapritinib) devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives. Il conviendra notamment de prendre en compte la toxicité neurologique notable spécifique de ce médicament (inexpliquée à ce jour) revêtant 2 aspects : les hémorragies intracrâniennes rares non retrouvées avec les autres ITK et les troubles cognitifs de sévérité variable conduisant à diminuer la dose ou l'arrêt transitoire du traitement. Les données d'efficacité et de tolérance sont à ce stade très limitées.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. « Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'administration de traitement anticancéreux. La sélection des patients pour le traitement des GIST non résécables ou métastatiques et porteuses de la mutation D842V du PDGFRA doit être fondée sur une méthode de test validée. [...] L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr>). Le RCP précise notamment que : « AYVAKYT n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes en âge de procréer doivent être informées que l'avapritinib peut nuire au fœtus. L'absence de grossesse chez les femmes susceptibles de procréer doit être vérifiée avant de commencer le traitement par AYVAKYT. Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement et la poursuivre pendant un mois après la dernière dose d'AYVAKYT. Les patientes doivent contacter immédiatement leur professionnel de la santé en cas de grossesse ou de suspicion de grossesse pendant le traitement par AYVAKYT. »

¹⁶ Réunion de concertation pluridisciplinaire. Développement professionnel continu (DPC), HAS, novembre 2017. (Disponible sur le site de la HAS).

¹⁷ Cassier PA et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. Clin Cancer Res 2012; 18(1078e0432):4458e64.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques sont des tumeurs mésoenchymateuses rares et graves pouvant engager le pronostic vital.
- ▶ AYVAKYT (avapritinib) est un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'avapritinib est mal établi en raison de :
 - la faiblesse de la démonstration d'efficacité à court terme (étude de phase I non comparative, faible effectif, peu de recul en termes d'efficacité et de tolérance) et l'absence de données de comparaison à minima avec un contrôle externe prévu a priori (cf. Rubrique 07.4 Résumé et Discussion) et,
 - des effets indésirables notamment neurologiques pouvant altérer la qualité de vie des patients et (troubles cognitifs graves et hémorragies intracrâniennes) .
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse (pas de traitement recommandé chez ces patients en dehors de l'inclusion des patients volontaires dans des protocoles de recherche clinique et des soins de support).
- ▶ Ce médicament est un traitement de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes avec une médiane de survie globale de moins de 14 mois pour certaines de ces tumeurs,
 - de la rareté de ces tumeurs qui représentent moins de 2% de l'ensemble des GIST,
 - du besoin médical actuellement non couvert,
 - de la réponse partielle au besoin identifié qu'AYVAKYT (avapritinib) pourrait apporter, dans l'attente de données complémentaires,
 - de l'absence d'évaluation de son impact sur la qualité de vie des patients traités,
 - d'un impact non démontré sur le parcours de soins et de vie des patients avec la possibilité d'une prise en charge adaptée à ces patients,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)
- AYVAKYT (avapritinib) n'est pas, dans l'état actuel des connaissances, susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère dans l'état actuel des connaissances que le service médical rendu par AYVAKYT (avapritinib) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

La Commission conditionne le maintien du SMR important à la réévaluation d'AYVAKYT (avapritinib) dans un délai maximal de 3 ans, sur la base notamment des résultats :

- de l'étude BLU-285-1303 de phase III ouverte, randomisée, en cours, comparant l'avapritinib au régorafénib chez des patients atteints de GIST localement avancés non résécables ou métastatiques (résultats attendus en juin 2021),

- d'un registre exhaustif recensant tous les patients atteints de GIST non résécable ou métastatique traités par avapritinib (AYVAKYT) en France (cf. recommandations de la Commission).

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la qualité peu robuste de la démonstration de son efficacité en termes de taux de réponse tumorale basée sur les résultats dans un sous-groupe de patients (N = 38) issu d'une étude de phase I ouverte non comparative et sur la comparaison externe avec une cohorte historique non prévue au protocole,
- de l'absence d'évaluation de la qualité de vie et,
- du profil de tolérance de l'avapritinib (nombreux effets indésirables incluant notamment la survenue de troubles neurologiques graves),
- des incertitudes sur le maintien de l'efficacité et de son effet sur le pronostic ainsi que des incertitudes sur le profil de tolérance au long cours de l'avapritinib,

la Commission considère qu'en l'état actuel des connaissances, AYVAKYT (avapritinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).

09.3 Population cible

La population cible d'AYVAKYT (avapritinib) correspond aux patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques et porteurs de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).

Estimation :

Selon le Thésaurus National de Cancérologie digestive¹⁸, l'incidence des GIST est estimée à environ 15 cas par million d'habitants cas par an, soit environ 1 005 cas incidents par an en France.

Les GIST non résécables ou métastatiques ayant une mutation D842V du gène PDGFRA représenteraient 1 à 2% de l'ensemble des GIST^{19,20}, soit 20 patients maximum.

La population cible d'AYVAKYT (avapritinib) est estimée à environ 20 patients par an au maximum (confirmé par avis d'expert d'un centre de référence de sarcomes).

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

En raison de la complexité de la prise en charge de ces tumeurs rares, la décision de prescription d'AYVAKYT (avapritinib), évaluée pour chaque patient atteint de GIST et porteur de la mutation

¹⁸ Landi B et al. Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Dig Liver Dis 2019;51:1223-1231.

¹⁹ Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 2003;21:4342-9.

²⁰ Kang HJ, Ryu MH, Kim KM, et al. Imatinib efficacy by tumor genotype in Korean patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): The Korean GIST Study Group (KGSG) study. Acta Oncol 2012;51:528-36.

D842V/PDGFRA, devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives.

Le traitement devra être mis en place et suivi par le centre de référence.

► **Demandes de données**

Considérant que les données disponibles sont préliminaires avec notamment des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique d'AYVAKYT (avapritinib) dans la prise en charge, la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la soumission des résultats de l'étude de phase III BLU-285-1303 comparant l'avapritinib au régorafénib et à la mise en place d'un registre exhaustif des patients atteints de GIST, porteurs de la mutation D842V/PDGFRA et traités par AYVAKYT (avapritinib) en France. Ce registre devra notamment décrire :

- les caractéristiques des patients traités notamment l'âge des patients, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs,
- l'évolution clinique des patients,
- la survenue d'événements/effets indésirables,
- et la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite).

Si les études observationnelles en cours ou prévues, notamment celle demandée par l'Agence Européenne du Médicament (cf. rubrique 7.5), ne peuvent répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La Commission réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire de l'ensemble des données requises par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle (rapport annoncé pour juin 2021 pour l'étude BLU-285-1303 ; décembre 2021 pour l'étude BLU-285-1101 et décembre 2027 pour l'étude observationnelle).

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative*: 21 octobre 2020 Date d'examen : 21 janvier 2021 Date d'adoption : 3 février 2021 Date d'audition du laboratoire : 10 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>AYVAKYT 100 mg, comprimé pelliculé</u> B/30 (CIP : 34009 302 147 5 6) <u>AYVAKYT 200 mg, comprimé pelliculé</u> B/30 (CIP : 34009 302 147 6 3) <u>AYVAKYT 300 mg, comprimé pelliculé</u> B/30 (CIP : 34009 302 147 7 0)
Demandeur	BLUEPRINT MEDICINES FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 24 septembre 2020. AMM conditionnelle, sous circonstances exceptionnelles, PGR et engagements dans le cadre de l'AMM (cf. chapitre Contexte).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut par l'EMA : 17 juillet 2017) ATU nominative (depuis le 09/09/2019) puis ATU de cohorte (du 12 août 2020, début le 21 septembre 2020) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins (PRS) : spécialistes en oncologie et médecins compétents en oncologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01EX18

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire