

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

avapritinib

**AYVAKYT 25, 50, 100, 200 mg,****Comprimé pelliculé****Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 21 septembre 2022**

1

**→ Mastocytose****→ Secteurs : ville et hôpital****L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans l'indication suivante :

AYVAKYT est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive (ASM), de mastocytose systémique associée à un néoplasme hémato-logique (SM-AHN) ou de leucémie à mastocytes (MCL), après au moins un traitement systémique.

**Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

Les patients atteints de mastocytose systémique à un stade avancé ont généralement besoin d'un traitement antitumoral pour réduire l'infiltration mastocytaire et améliorer le dysfonctionnement des organes lié à la maladie et en particulier de la moelle osseuse.

Les traitements actuellement recommandés de la mastocytose systémique avancée comprennent la midostaurine (approuvée aux États-Unis et dans l'UE pour tous les sous-types mastocytose systémique avancée), la cladribine, l'interféron-alfa (tous deux utilisés hors AMM) et l'imatinib (approuvé aux États-Unis uniquement pour un sous-ensemble de patients atteints de mastocytose systémique agressive). Malgré l'autorisation de mise sur le marché de la midostaurine pour le traitement de la mastocytose systémique avancée en 2017, la cladribine est toujours recommandée pour les patients qui ont besoin d'un « débulking » (réduction tumorale) rapide ou pour les patients

qui doivent arrêter la midostaurine en raison d'une toxicité, et l'interféron est recommandé pour les patients ayant une progression de la maladie lente sans nécessité de cytoréduction rapide. En plus du traitement de fond, des soins de support comprenant des traitements symptomatiques (antihistaminiques, cromoglycate de sodium, antiacides, glucocorticoïdes, épinéphrine, anti-leucotriène) sont administrés au long cours. Ils ont pour objectif de limiter les symptômes de la maladie liés à la libération de substances contenues dans les mastocytes.

**Place de AYVAKYT (avapritinib) dans la stratégie thérapeutique :**


AYVAKYT (avapritinib) est un traitement de seconde ligne et plus de la mastocytose systémique avancée (mastocytose systémique agressive, mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique ou leucémie à mastocytes).

<b>Motif de l'examen</b>	Inscription
<b>Indication concernée</b>	AYVAKYT est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive (ASM), de mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN) ou de leucémie à mastocytes (MCL), après au moins un traitement systémique.
<b>SMR</b>	<b>FAIBLE</b>
<b>ASMR</b>	<p>En prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les données de l'étude pivot de phase II non comparative ayant montré un taux de réponse global de 59,6% dans une cohorte de patients en majorité en échec à la midostaurine,</li> <li>– le besoin médical à cette ligne de traitement (faible niveau de preuve des alternatives disponibles),</li> <li>– les données de la comparaison indirecte suggérant une supériorité du traitement par rapport aux alternatives disponibles malgré les limites méthodologiques relevées,</li> </ul> <p><b>La Commission estime qu'AYVAKYT (avapritinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive, de mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique ou de leucémie à mastocytes, après au moins un traitement systémique.</b></p>
<b>ISP</b>	<b>AYVAKYT (avapritinib) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>AYVAKYT (avapritinib) est un traitement de seconde ligne et plus de la mastocytose systémique avancée (mastocytose systémique agressive, mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique ou leucémie à mastocytes).</b>
<b>Population cible</b>	<b>La population incidente est estimée à environ 60 patients par an.</b>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Indications</b>	<b>5</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>5</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>6</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>8</b>
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	9
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>10</b>
<b>7. Analyse des données disponibles</b>	<b>10</b>
7.1 Efficacité	10
7.2 Qualité de vie	18
7.3 Tolérance	19
7.4 Résumé & discussion	24
7.5 Programme d'études	25
<b>8. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>26</b>
<b>9. Conclusions de la Commission</b>	<b>27</b>
9.1 Service Médical Rendu	27
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	27
9.3 Population cible	28
<b>10. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>28</b>
<b>11. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>29</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – Septembre 2022

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités AYVAKYT (avapritinib) 25, 50, 100, 200 mg comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive (ASM), de mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN) ou de leucémie à mastocytes (MCL), après au moins un traitement systémique ».

AYVAKYT (avapritinib) a obtenu l'AMM dans l'indication évaluée le 24/03/2022 (procédure centralisée).

Pour rappel, le Collège de la HAS a accordé le 21 juillet 2022 un avis favorable à l'accès précoce post-AMM à AYVAKYT dans la même indication que celle concernée par cette évaluation.

Par ailleurs, AYVAKYT a été évalué par la Commission de la transparence (CT) dans l'indication tumeurs stromales gastro-intestinales le 10 mars 2021 (SMR important et ASMR V).

## 2. Indications

**« AYVAKYT est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive (ASM), de mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN) ou de leucémie à mastocytes (MCL), après au moins un traitement systémique.**

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) non résécable ou métastatique

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). »

## 3. Posologie

« Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'administration de traitement anticancéreux.

[...]

Posologie dans l'AdvSM

La dose initiale recommandée d'avapritinib dans l'AdvSM est de 200 mg par voie orale une fois par jour, à jeun (voir rubrique « Mode d'administration »). Cette dose de 200 mg par voie orale une fois par jour est aussi la dose maximale recommandée qui ne doit pas être dépassée chez les patients atteints d'AdvSM. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Le traitement par l'avapritinib n'est pas recommandé chez les patients dont la numération plaquettaire est  $< 50 \times 10^9/l$  (voir RCP).

L'utilisation concomitante de l'avapritinib avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A doit être évitée. Si l'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A ne peut pas être évitée, la dose initiale d'avapritinib doit être réduite de 200 mg à 50 mg par voie orale une fois par jour (voir RCP).

## 4. Besoin médical

La mastocytose systémique (MS) est un néoplasme clonal rare des mastocytes constituant un groupe hétérogène d'hémopathies malignes acquises et chroniques, liée à une prolifération anormale de mastocytes dans différents tissus (moelle osseuse, peau, tractus digestif, os, ...).

La prévalence européenne de la mastocytose systémique est estimée entre 0,959/10 000 et 5/10 000<sup>12,15,16</sup>. L'incidence est entre 0,021/10 000 à 0,89/10 000 cas par an. Elle touche préférentiellement les individus caucasiens, sans prédominance de sexe. Elle est essentiellement observée chez l'adulte avec un âge moyen au diagnostic de 60 ans.

La mastocytose systémique avancée représente 5 à 10 % des patients atteints de mastocytose systémique. Elle est caractérisée par trois sous-types : la mastocytose systémique agressive, la mastocytose avec néoplasme hématologique associé et la leucémie à mastocytes.

Selon le degré d'infiltration des organes (signes B) et la présence d'atteintes d'organes (signes C), la mastocytose systémique se divise entre mastocytose systémique non avancée et mastocytose systémique avancée (AdvSM) (Tableau 1).

Tableau 1 : descriptions des signes B et signes C de la MS

<b>Signes B</b> <b>Caractéristiques des MS latentes</b>	<b>Signes C</b> <b>Caractéristiques des MS agressives</b>
Importante infiltration mastocytaire sur la BOM (> 30% d'infiltration cellulaire par mastocytes) et taux de tryptase sérique > 200 ng/mL Signe de dysplasie ou de myéloprolifération dans des cellules non mastocytaires Organomégalie : hépatomégalie sans atteinte de la fonction hépatique, splénomégalie palpable sans hypersplénisme et/ou lymphadénopathie à la palpation ou à l'imagerie	Atteinte médullaire responsable d'au moins une cytopénie (nombre absolu de neutrophiles < $1,0 \times 10^9/L$ , hémoglobine < 10 g/dL, et/ou plaquettes < $100 \times 10^9/L$ ) Hépatomégalie palpable avec atteinte hépatique, ascite et/ou hypertension portale Atteintes osseuses avec d'importantes lésions ostéolytiques avec ou sans fractures pathologiques (si causées par l'ostéoporose, n'est pas un signe C) Splénomégalie palpable avec hypersplénisme Malabsorption avec perte de poids causée par une infiltration gastro-intestinale des mastocytes

Le diagnostic d'une mastocytose systémique agressive requiert la présence des signes C de l'OMS. Elle se caractérise notamment par des résultats tels qu'un faible taux de cellules sanguines, une splénomégalie et une diminution de la densité osseuse, pouvant entraîner des fractures. La survie globale médiane est de 41 à 68 mois.

Le diagnostic de leucémie à mastocytes requiert la présence de > 20% de cellules mastocytaires clonales dans le frottis d'aspiration de la moelle osseuse. Elle se caractérise en outre par l'infiltration des mastocytes anormaux dans la moelle osseuse, le sang et d'autres organes et peut survenir de novo ou être secondaire à une mastocytose antérieure. La survie globale médiane est de 2 à 23 mois.

La mastocytose avec néoplasme hématologique associé et la leucémie à mastocytes sont souvent, mais pas toujours, associés à des signes C de l'OMS, lesquels ne sont pas nécessaire au diagnostic. La survie globale médiane pour la mastocytose avec néoplasme hématologique associé est de 24 à 35 mois.

Comme indiqué ci-dessus, le pronostic des patients atteints de mastocytose systémique varie selon les sous-types. Les caractéristiques pouvant être associées à un pronostic plus défavorable sont les suivantes : taux élevé de lactate déshydrogénase, anémie, thrombocytopénie, hypoalbuminémie, excès de blastes dans la moelle osseuse, phosphatases alcalines élevée, hépatosplénomégalie et ascite. Les patients atteints de mastocytose systémique à un stade avancé ont généralement besoin d'un traitement antitumoral pour réduire l'infiltration mastocytaire et améliorer le dysfonctionnement des organes lié à la maladie et en particulier de la moelle osseuse. Les options de traitement sont limitées. Historiquement, la cladribine et l'interféron-alfa (tous deux en usage hors AMM) sont utilisés. La midostaurine est le seul traitement disposant d'une AMM datant de 2017 dans ce contexte et généralement utilisée en traitement systémique de première ligne. De ce fait, après échec d'une première ligne (le plus souvent midostaurine), on peut considérer que le besoin médical est non couvert.

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de AYVAKYT (avapritinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement de patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive (ASM), de mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN) ou de leucémie à mastocytes (MCL), après au moins un traitement systémique (2<sup>ème</sup> ligne et plus).

### 5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
RYDAPT (midostaurine)	Non	« Rydapt est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), ou une leucémie à mastocytes (LM), en monothérapie. »	27 juin 2018	Faible	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données d'efficacité limitées issues d'une étude de phase II non comparative montrant un taux de réponse globale proche de 60%,</li> <li>– de l'absence de donnée probante montrant un gain sur la survie globale et la qualité de vie,</li> <li>– de la difficulté de réaliser une comparaison à un seul traitement préconisé dans la même étude pour l'ensemble des patients de l'indication du fait de l'hétérogénéité de la maladie et sa prise en charge notamment son association ou pas à une hémopathie maligne,</li> <li>– du besoin médical important,</li> </ul> <p>la Commission considère que RYDAPT, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise de la mastocytose systémique agressive (MSA), la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), ou la leucémie à mastocytes (LM).</p>	

\*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que l'AMM de la midostaurine autorise son utilisation en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne conformément au profil des patients inclus dans l'étude pivot de cette spécialité.

Les traitements spécifiques à effet cytoréducteur sont recommandés, dans ce contexte et utilisés en pratique clinique, en hors AMM, notamment les spécialités suivantes :



- interféron alpha (INTRONA et ROFERON),
- cladribine (LEUSTATINE, LITAK), qui est utilisée, en pratique clinique, pour les formes symptomatiques de MSA sans hémopathies associées.
- inhibiteurs de tyrosine kinase : imatinib (GLIVEC), dasatinib (SPRYCEL)

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de AYVAKYT (avapritinib) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités ci-dessus.

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, AYVAKYT (avapritinib) a une AMM depuis le 16/06/2021 dans le traitement de l'AdvSM : « treatment of adult patients with advanced systemic mastocytosis (Advanced SM), including aggressive SM (ASM), SM with an associated hematological neoplasm (SM-AHN) and mast cell leukemia (MCL) »

### → 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	Non (demande prévue)	
Allemagne	Non (En cours)	AMM
Pays-Bas	Non (En cours)	
Belgique	Non (demande prévue)	
Espagne	Non (En cours)	
Italie	Non (En cours)	

## 7. Analyse des données disponibles

Le dossier du laboratoire repose sur les données de l'étude PATHFINDER (BLU-285-2202) de phase II non comparative et des données d'une comparaison indirecte.

### 7.1 Efficacité

#### 7.2.1 Etude de phase II - PATHFINDER

Méthode

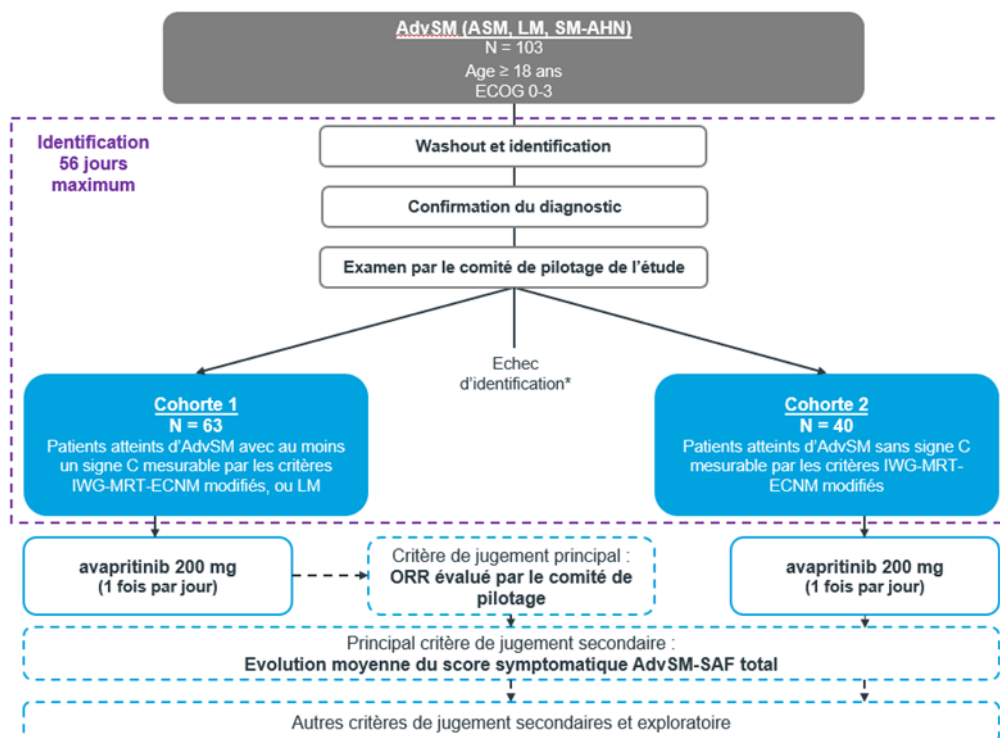
Référence	<b>Etude PATHFINDER</b> <b>An open-label, single-arm, Phase 2 study to evaluate efficacy and safety of avapritinib (BLU-285), a selective KIT mutation-targeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced systemic mastocytosis</b> <b>Investigateur principal : Pr. Andreas Reiter, Universitätsmedizin Mannheim, Germany</b>
Clinical-trials.gov	N° d'enregistrement : NCT03580655
Objectif principal de l'étude	Déterminer le taux de réponse objective (ORR) sous avapritinib chez des patients atteints de mastocytose systémique avancée (AdSM) avec une insuffisance

	<p>d'organe « signe C » et ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur (cohorte 1).</p> <p>L'ORR correspondant à l'ensemble des rémissions complètes [CR] + des rémissions complètes avec recouvrement partiel de la numération sanguine [CRh] + des rémissions partielles [PR] + une amélioration clinique [CI] évalué selon les critères mIWG-MRT-ECNM.</p>
<b>Type de l'étude</b>	<p>Etude de phase II non comparative composée de 2 cohortes :</p> <p>cohorte 1 : patients atteints de mastocytose systémique avancée avec signe C</p> <p>cohorte 2 : patients atteints de mastocytose systémique avancée sans signe C</p>
<b>Date et durée de l'étude</b>	<p>Dates de recrutement (1er patient inclus - dernier patient inclus de l'analyse intermédiaire) : 21/11/2018 – 17/06/2020</p> <p>Date de l'extraction des données</p> <p>Analyse intermédiaire : gel de données du 23/06/2020</p> <p>Analyse additionnelle : gel de données du 20/04/2021.</p> <p>Ces données ont été soumises à la demande de l'EMA pour l'obtention de l'AMM et sont présentées dans ce dossier.</p> <p>Analyse intermédiaire : gel de données prévu le 9/09/2022</p> <p>Analyse finale : 2026</p> <p>Etude conduite dans 18 centres dont 10 en Amérique du Nord et 8 en Europe</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<p>Les patients devaient présenter l'ensemble des critères d'inclusion suivants pour être inclus dans l'étude PATHFINDER :</p> <p>Age <math>\geq</math> 18 ans</p> <p>Un des diagnostics suivants confirmés par les critères de diagnostic de l'OMS : ASM, SM-AHN ou MCL</p> <p>Patients atteints de SM-AHN ayant reçu un traitement préalable pour la composante AHN de la maladie si, de l'avis de l'investigateur, ce traitement était approprié</p> <p>Biopsie de la moelle osseuse disponible pour être expédiée au laboratoire central <math>\geq</math> 56 jours avant le début du traitement de l'étude</p> <p>Au moins un des signes C mesurables suivants, selon les critères mIWG-MRT-ECNM, attribués à la mastocytose systémique et évaluables pour l'évaluation de la réponse, sauf si le diagnostic est une MCL (pas de signe C) :</p> <p>Cytopénies : nombre absolu de neutrophiles <math>&lt; 1,0 \times 10^9/L</math>, hémoglobine <math>&lt; 10</math> g/dL, ou numération plaquettaire <math>&lt; 75 \times 10^9/L</math></p> <p>Ascite ou épanchement pleural symptomatique nécessitant une intervention médicale</p> <p>Anomalies de la bilirubine directe de grade <math>\geq 2</math> (<math>&gt; 1,5</math> LSN), de l'aspartate aminotransférase (ASAT ; <math>&gt; 3,0 \times</math> LSN), de l'alanine aminotransférase (ALAT ; <math>&gt; 3,0 \times</math> LSN) ou de la phosphatase alcaline (<math>&gt; 2,5 \times</math> LSN) avec un des éléments suivants présents : ascite, hypertension portale cliniquement significative, infiltration mastocytaire du foie prouvée par biopsie ou aucune autre cause identifiée d'anomalie de la fonction hépatique</p> <p>Hypoalbuminémie de grade <math>\geq 2</math> (<math>&lt; 3,0</math> g/dL)</p> <p>Rate palpable <math>\geq 5</math> cm sous le rebord costal gauche</p> <p>Anémie dépendante des transfusions</p>

	<p>Thrombocytopénie dépendante des transfusions</p> <p>Tryptase sérique <math>\geq 20</math> ng/mL.</p> <p>Statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 à 3</p>
<p><b>Principaux critères de non-inclusion</b></p>	<p>Les patients présentant l'un des critères de non-inclusion suivants ne pouvaient pas être inclus dans l'étude PATHFINDER :</p> <p>Traitement précédent par avapritinib</p> <p>Patients ayant reçu un traitement cytoréducteur ou un agent expérimental moins de 14 jours, et pour la cladribine, l'interféron alpha, l'interféron pégylé et tout anticorps moins de 28 jours avant d'obtenir la biopsie de la moelle osseuse</p> <p>Radiothérapie dans les 14 jours précédant la biopsie de moelle osseuse</p> <p>Facteur de croissance hématopoïétique dans les 14 jours précédant la biopsie de moelle osseuse</p> <p>Traitement concomitant nécessaire avec un inhibiteur fort, un inducteur fort ou un inducteur modéré du CYP3A4</p> <p>Intervention chirurgicale majeure dans les 14 jours précédant l'administration de la première dose du médicament à l'étude</p> <p>Candidat à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques pour le traitement de la mastocytose systémique, de l'avis de l'investigateur</p> <p>Eosinophilie et positivité connue pour la fusion FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math> lors d'un traitement antérieur par imatinib</p> <p>Antécédents d'une autre tumeur maligne primaire qui a été diagnostiquée ou a nécessité un traitement dans les 3 ans précédant l'administration de la première dose du médicament à l'étude</p> <p>Patients répondant à l'un des critères de laboratoire suivants :</p> <p>ASAT ou ALAT <math>&gt; 3,0 \times</math> LSN ; pas de restriction en cas de suspicion d'infiltration du foie par des mastocytes.</p> <p>Bilirubine <math>&gt; 1,5 \times</math> LSN ; aucune restriction en cas de suspicion d'infiltration mastocytaire du foie ou de maladie de Gilbert</p> <p>Débit de filtration glomérulaire estimé <math>&lt; 30</math> mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou clairance de la créatinine calculée par l'équation de Cockcroft-Gault <math>&lt; 40</math> mL/min</p> <p>Numération plaquettaire <math>&lt; 50\ 000</math>/MI dans les 4 semaines avant la première dose du médicament à l'étude, ou nécessitant des transfusions plaquettaires.</p> <p>Intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) <math>&gt; 450</math> msec</p> <p>Antécédents de troubles convulsifs (par exemple, épilepsie) ou un besoin de médicaments anticonvulsivants</p> <p>Antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire dans l'année précédant la première dose du médicament à l'étude</p> <p>Risque connu ou antécédents récents (dans l'année qui précède) d'hémorragie intracrânienne</p> <p>Tumeur maligne primitive au cerveau ou métastases au cerveau</p> <p>Maladie cardiovasculaire cliniquement significative et non contrôlée</p>

**Schéma de l'étude**

**Figure 1 : schéma de l'étude – étude PATHFINDER**



\* Seuls les patients répondant aux critères d'éligibilité sur la base de l'examen réalisé par le comité de pilotage de l'étude (SSC – Study Steering Committee) des échantillons de moelle osseuse et de signes C évaluables (à l'exception des patients avec un diagnostic de MCL) selon les critères IWG-MRT-ECNM modifiés et attribuables à une mastocytose systémique ont été inclus dans l'étude

L'objectif principal de l'étude a été évalué sur la cohorte 1. Les cohortes 1 et 2 ont ensuite permis de répondre aux objectifs secondaires et exploratoires de l'étude.

**Traitements étudiés**

Avapritinib administré à la posologie de 200 mg/jour sous forme de comprimé à libération immédiate, par voie orale

Dose initiale réduite à 100 mg/jour chez les patients présentant une numération plaquettaire comprise entre 25 000 et 50 000/  $\mu$ L à l'inclusion suite à l'amendement 3

Exclusion des patients avec numération plaquettaire < 50 000/  $\mu$ L suite à l'amendement 5

Les patients ont été traités par avapritinib jusqu'à :

- Progression de la mastocytose systémique avancée ou l'AHN, nécessitant d'après l'investigateur l'initiation d'un traitement cytoréducteur immédiat
- Intolérance
- Retrait du patient de l'étude
- Décès

**Critère de jugement principal**

Le taux de réponse objective (ORR) dans la cohorte 1 uniquement.

L'ORR regroupait la rémission complète (CR) + la rémission complète avec un recouvrement partiel de la numération sanguine (CRh) - + la rémission partielle (PR) + l'amélioration clinique (CI - Clinical improvement]) évalué, par le SSC, selon les critères de réponse mIWG-MRT-ECNM, confirmé 12 semaines après la réponse initiale.

<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p>Critère de jugement secondaire :</p> <p>Evolution du score symptomatique AdvSM-SAF (Advanced Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form) total (cohorte 1 et 2 – critère de jugement secondaire) – L'AdvSM-SAF est un auto-questionnaire à remplir quotidiennement, composé de 10 items, qui évalue la sévérité de huit symptômes de la mastocytose systémique avancée, les douleurs abdominales, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les tâches, les démangeaisons, les rougeurs et la fatigue. L'évaluation est faite sur une période de 24 heures à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique (NRS) de 11 points où 0 = aucun [symptôme] et 10 = plus mauvais [symptôme] imaginable, ainsi que la fréquence de deux symptômes (vomissements et diarrhée) en demandant aux patients d'entrer une valeur numérique discrète.</p> <p>ORR d'après l'investigateur local et selon les critères de réponse mIWG-MRT-ECNM, confirmé 12 semaines après la réponse initiale</p> <p>Délai jusqu'à réponse, durée de la réponse (DOR), survie sans progression (SSP), survie globale (SG)</p> <p>Modification du taux de tryptase sérique</p> <p>Evolution des scores PGIS (Patient's Global Impression of Symptom) et EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire) :</p> <p>Impression globale de la sévérité par le patient (PGIS) est une échelle à un item pour évaluer la perception du patient vis-à-vis des symptômes de la maladie (0 : absence, pas de symptôme, 4 : très sévère)</p> <p>EORTC QLQ-C30 est un questionnaire de 30 items pour évaluer la qualité de vie des patients atteints de cancer sur la base de cinq échelles fonctionnelles, neuf échelles symptomatiques et une échelle de Qualité de vie/statut global. Le score est compris entre 0 et 100, un score élevé signifie un haut niveau fonctionnel.</p> <p>Tolérance.</p>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Afin de répondre à l'objectif principal, 63 patients devaient être inclus dans la cohorte 1 (puissance de 93,5 % avec un niveau de significativité unilatéral de 0,025, H0 ORR de 28 % contre H1 de 50 %).</p> <p>Le recrutement du sous-groupe SM-AHN était plafonné à 70 % des 63 patients afin que la population générale de l'essai reflète la population générale des patients atteints d'AdvSM.</p> <p>Cet échantillon a également permis de tester le critère de jugement secondaire clef (puissance &gt; 90 % avec un niveau de significativité unilatéral de 0,025, H0 changement moyen de TSS <math>\geq 0</math> contre H1 <math>\leq -10</math>).</p> <p>La cohorte 2 (non évaluable selon les critères mIWG-MRT-ECNM) d'environ 40 patients, pour un total de 103 patients, a été constituée afin d'observer au moins un EI à une fréquence de 2 %.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p>Gel de données et analyses</p> <p>L'amendement 3 au protocole prévoyait la planification d'une analyse intermédiaire dès que 32 patients (dont les patients SM-AHN représentaient au plus approximativement 70 %) avaient été inclus dans la cohorte dont la réponse était évaluable selon les critères mIWG-MRT-ECNM. Ainsi, à la date de gel de données (23/06/2020), 32 patients ont été considérés comme évaluable pour l'efficacité et ont été inclus dans l'analyse primaire d'efficacité.</p> <p>Par ailleurs, une extraction des données supplémentaire a été réalisée (gel de données du 20/04/2021). Ces données ont été soumises à la demande de l'EMA pour l'obtention de l'AMM et sont présentées dans ce dossier.</p>

## Analyse des critères de jugement

### Critère de jugement principal :

Analyse pré-spécifiée de l'ORR réalisée dans la population RAC-RE (Response Assessment Committee Response-Evaluable) : test de Clopper-Pearson (distribution binomial) avec  $H_0 = 28\%$  avec risque  $\alpha$  unilatéral  $\alpha = 0,025$ . Une analyse intermédiaire (rejet de  $H_0$ /significativité si  $p < 0,00625$ ) a été réalisée lorsque 32 patients de la cohorte 1 avaient une réponse évaluable. L'analyse finale est planifiée avec un risque  $\alpha = 0,02178$  ( $p$  calculée grâce à test de Wald)

Analyses de sensibilité prévues au protocole dans les populations RAC-RE et PPRE (Pure pathologic response-evaluable. L'ORR a également été évalué dans le sous-groupe de patients de la population RAC-RE traité à la dose de 200 mg et ayant reçu un traitement systémique antérieur. Cette analyse en sous-groupe a été retenue pour l'AMM.

### Critère de jugement secondaire :

Analyse de l'AdvSM-SAF réalisée dans la population tolérance :

$H_0 \geq 0\%$  avec un risque  $\alpha$  unilatéral  $\alpha < 0,025$

Une analyse de sensibilité prévue au protocole a été réalisée (modification du score AdvSM entre l'inclusion et le C7D1 [cycle 7, jour 1]) pour les patients sous traitement depuis plus de 6 cycles.

## Populations d'analyse

**Tableau 1 : populations étudiées – étude PATHFINDER**

Population	Définition
RAC-RE (Response Assessment Committee Response-Evaluable)	Ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'avapritinib et ayant été jugés comme évaluable par le SSC sur la base des critères mIWG-MRT-ECNM et présentant au moins un des critères suivants : disponibilité d'au moins deux biopsies de la moelle osseuse post inclusion participation à l'étude depuis au moins 6 cycles de 28 jours, soit 168 jours, ou ayant réalisé leur visite de fin d'étude les analyses du critère de jugement principal, l'ORR, ainsi que des critères de jugement secondaires délai jusqu'à réponse, DOR et SSP ont été réalisées dans cette population RAC-RE.
PPRE	Ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'avapritinib et présentant au moins un des critères suivants : disponibilité d'au moins deux biopsies de la moelle osseuse post inclusion, participation à l'étude depuis au moins 6 cycles de 28 jours, soit 168 jours, ou ayant réalisé leur visite de fin d'étude.
Tolérance	Ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement

## Principaux amendements au protocole

Les principaux amendements au protocole :

Amendement 1 (6/07/2018) :

Réduction de la dose de départ d'avapritinib de 300 mg à 200 mg QD (une fois par jour)

Mise à jour des recommandations de posologie pour inclure les réductions de dose en cas de toxicité avec la dose minimale autorisée de 50 mg QD

Ajout de critères de non-inclusion pour clarifier les exigences d'éligibilité des patients et la confirmation du diagnostic

Suppression de l'utilisation d'échantillons archivés pour la biopsie de la moelle osseuse

Clarification du processus de revue par le comité de pilotage de l'étude

Mise à jour des objectifs de l'étude et des critères d'efficacité pour refléter le changement moyen par rapport à l'inclusion pour le questionnaire AdvSM-SAF

Amendement 3 (18/06/2019) :

Elargissement du recrutement pour inclure les patients présentant un AdvSM (ASM ou SM-AHN) mais ne disposant pas d'un signe C évaluable à l'inclusion, dans la Cohorte 2

Ajout d'une analyse intermédiaire pour l'efficacité

Pour gérer les thrombocytopénies et le risque hémorragique :

Exclusion des patients avec un taux de plaquettes < 25 000/μL

Modification de la dose de départ d'avapritinib à 100 mg pour les patients avec un taux de plaquettes compris entre 25 000 et 50 000/μL

Modifications suivantes : nouvelles modifications de la dose en cas de thrombocytopénie sévère, nouvelles précautions concernant la coagulopathie concomitante et l'utilisation d'antithrombotiques et d'anticoagulants et une surveillance accrue des facteurs de risque et des signes et symptômes d'hémorragie intracrânienne

Ajout d'un objectif exploratoire d'évaluation des défauts d'agrégation plaquettaire comme mécanisme potentiel d'événements hémorragiques

Autorisation de la réduction de la dose quotidienne à 25 mg QD en cas de toxicité

Suppression de la nécessité d'une période de wash-out prolongée avant évaluation de la moelle osseuse chez les patients présentant une progression de la maladie

Amendement 5 (24/10/2019) :

Pour réduire l'incidence des patients présentant une thrombocytopénie, introduction des changements suivants :

Réalisation de deux numérations formules sanguines (NFS) à distance avant l'étude pour les patients présentant une thrombocytopénie lors du screening

Exclusion des patients présentant un taux de plaquettes < 50 000/μL dans les 28 jours précédant le dosage ou nécessitant une transfusion de plaquettes

Les patients inclus avant l'amendement 5 ont été autorisés à poursuivre l'étude s'ils avaient reçu le traitement.

Mise à jour des recommandations de modification de dose en cas de thrombocytopénie, augmentation de la surveillance de la NFS dans l'étude à au moins tous les cycles, et mise à jour des études de coagulation pour inclure le fibrinogène et une surveillance accrue de la coagulation.

Amendement 7 (28/02/2020) :

Interruption définitive du traitement chez les patients ayant présenté une hémorragie intracrânienne



Clarification du critère d'inclusion : pour être éligibles à la cohorte 1, les patients devaient présenter des agrégats de mastocytes documentés dans la moelle osseuse et/ou d'autres organes extra cutanés et devaient accepter de subir des biopsies de suivi des autres organes affectés

Amendement 7.1 (21/04/2020) :

Clarification de la définition de la population RAC-RE

## Résultats

Parmi les 107 patients inclus dans l'étude, 67 patients avaient reçu au moins un traitement systémique antérieur et ont été traités par avapritinib à la posologie de 200 mg par voie orale une fois par jour. Cependant, l'évaluation disponible a porté uniquement sur 47 patients atteints d'une mastocytose systémique avancée et évaluables selon les critères de réponse modifiés de l'IWG-MRT-ECNM.

Les caractéristiques de la population de l'étude étaient les suivantes : âge médian de 69 ans (intervalle : 31 à 86 ans), 70% de patients masculins, indice ECOG de 0 à 3 (respectivement 66 % et 34 % des patients ayant un indice ECOG de 0 à 1 et de 2 à 3) et 89 % étaient porteurs d'une mutation D816V de KIT détectable. Avant l'instauration du traitement par l'avapritinib, l'infiltration médiane des mastocytes dans la moelle osseuse était de 70%, le taux médian de tryptase sérique était de 325 ng/ml et la valeur médiane de la fraction d'allèles mutants (MAF) de D816V de KIT était de 26,2 %. **Environ trois quarts (78,7%) des patients avaient reçu un traitement antérieur par midostaurine**, 17,0% par cladribine, 14,9% par interféron alpha, 10,6% par hydroxycarbamide et 6,4% par azacytidine.

Les résultats d'efficacité chez les patients atteints d'AdvSM inclus dans l'étude, ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur et traités à une dose initiale d'avapritinib de 200 mg une fois par jour, avec une durée médiane de suivi de 12 mois sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Résultats sur le critère de jugement principal (population de l'AMM] – Etude PATHFINDER (gel de données du 20 avril 2021)

Paramètres d'efficacité	Global n=47	Mastocytose sys- témique avancée n=8	Mastocytose avec néoplasme héma- tologique associé n=29	Leucémie à masto- cytes n=10
Réponse globale selon les critères modifiés de l'IWG-MRT-ECNM, n (%) (intervalle de confiance à 95 %)	28 (59,6) (44,3; 73,6)	5 (63) (24,5; 91,5)	19 (66) (45,7; 82,1)	4 (40) (12,2; 73,8)
Rémission complète RC (%)	1 (2)	0	1 (3)	0
Rémission complète avec rétablissement partiel de l'hémogramme dans le sang périphérique RCh (%)	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
Rémission partielle RP (%)	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)

<b>Amélioration clinique (%)</b>	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
----------------------------------	-------	---	--------	--------

### Critères secondaires :

Le délai jusqu'à la réponse a été évalué chez 28 patients répondeurs. Après un suivi médian de 14,6 mois, le délai médian jusqu'à la réponse était de 1,94 mois (0,5 à 12,2)

Les durées médianes de réponse, de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été atteintes après un suivi médian de 14,6 mois.

## 7.2 Qualité de vie

S'agissant d'une étude non comparative, aucune conclusion ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie.

### Données de comparaison indirecte

La comparaison indirecte visait à comparer les résultats de l'avapritinib issus des essais cliniques mono-bras (EXPLORER et PATHFINDER) au « meilleur traitement » disponible dans le monde pour les patients atteints de mastocytose systémique avancée (données rétrospectives). Elle a utilisé les données individuelles de deux groupes de patients avec mastocytose systémique avancée (AdvSM) éligibles :

- Celles des malades traités par avapritinib dans le cadre des deux essais EXPLORER et PATHFINDER en date du 20 avril 2021,
- Celles, recueillies de façon rétrospective à partir de dossiers médicaux, de patients adultes ayant reçu un traitement systémique (quelle que soit la ligne) depuis le 1er janvier 2009 dans l'un de 5 sites Européens nord-américains (sélectionnés comme « centres d'excellence » dans la prise en charge de cette maladie) : le Guy's and St Thomas' National Health Service (NHS) Foundation Trust (United Kingdom), Hospital Virgen del Valle (Spain), Medical University of Vienna (Austria), and Universitätsmedizin Mannheim (Germany) en Europe; et le Dana Farber Cancer Institute and Stanford Cancer Center aux USA.

Seuls les critères d'éligibilité suivants (justifiés par « la rareté de la maladie ») ont été retenus

- Diagnostic de AdvSM de sous-type connu (SM-AHN, ASM ou MCL)
- Ayant reçu au moins une ligne de traitement systémique pour leur maladie dont la midostaurine, la cladribine, l'interferon alpha, l'azacitidine, la decitabine, l'imatinib, le nilotinib, le dasatinib, l'hydroxyurée, le brentuximab vedotin et le gemtuzumab ozogamicin
- Age de 18 ans ou plus au début de la première ligne à partir de janvier 1999
- Avec date index au moins 3 mois avant la date de recueil des données (sauf si décédé)
- Avec consentement signé ou dérogation institutionnelle

Sont exclus notamment les malades avec cancer actif, avec gène de fusion FIP1L1/PDGFR, ayant reçu de l'avapritinib avant l'admission dans le centre participant.

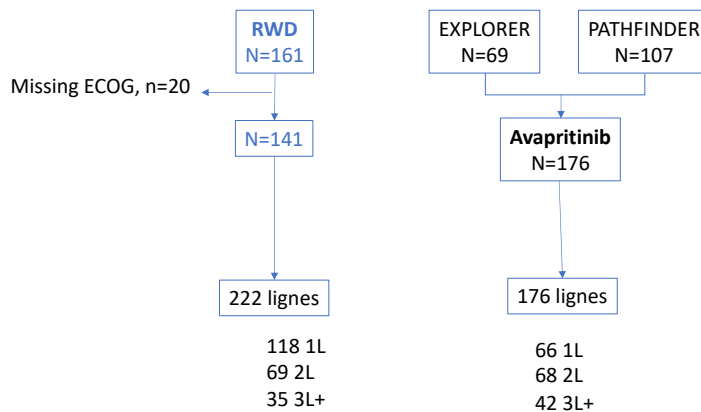
Les populations considérées dans l'analyse correspondent aux :

- 176 patients des études cliniques EXPLORER (n=69) et PATHFINDER (n=107) ;
- 141 patients du groupe contrôle externe.

Les facteurs pronostiques ont été définis depuis la littérature.

Le critère de jugement principal était la survie globale.

Le flow chart de l'étude est décrit ci-dessous.



On peut noter que des déséquilibres entre les deux cohortes persistent après ajustement sur des variables possiblement pronostiques (mais plutôt en faveur d'une plus grande gravité du groupe contrôle comme l'antériorité d'un traitement par midostaurine) le déséquilibre sur la région d'origine est difficile à interpréter. Aussi, certains déterminants pronostics n'ont pas été inclus dans le score de propension (phosphatase alcaline, albumine).

Le HR suggéré sur la survie globale dans l'échantillon apparié par pondération inverse IPTW est de 0,37 IC95% [0,18 ; 0,75],  $p=0,006$  en faveur du groupe avapritinib.

## 7.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

Lors du gel de données du 20 avril 2021, la population de tolérance était composée de 193 patients (patients ayant reçu au moins une dose d'avapritinib issus de la phase II PATHFINDER et de la phase I nommée EXPLORER). Parmi ces patients, 126 ont été traités à une posologie d'initiation de 200 mg dont 79 d'entre eux avait précédemment reçu au moins un traitement systémique.

Dans la population composée de 126 patients (200 mg), 88 (69,8 %) patients étaient sous traitement dont 79 avaient précédemment reçu au moins un traitement précédent. Trente-huit patients des 126 patients (30,2 %) ont arrêté le traitement d'étude. La raison la plus fréquemment rencontrée était les événements indésirables [EI] (18,3 % dont des EI d'intérêt particulier [3,2 %]), suivie par le retrait de consentement (4,8 % [n=6]) et la progression de la maladie et (4,0 % [n=5]).

Les résultats présentés ci-dessous se concentrent sur les patients de la population de tolérance traités par avapritinib à la posologie de 200 mg par jour.

Synthèse des événements indésirables :

Au moins un EI a été rapporté chez l'ensemble des patients traités par 200 mg lors du gel de données du 20 avril 2021 (tableau 3).

Tableau 3 : synthèse des événements indésirables (population de tolérance – 200 mg) – Analyse groupée des études EXPLORER et PATHFINDER (DCO 2021)

	Toutes lignes de traitement 200 mg QD n =126
Patient ayant eu au moins un EI, n (%)	126 (100,0)
EI de grades ≥ 3	95 (75,4)
EI de grades ≥ 3 relié au traitement	75 (59,5)
EI grave (EIG), n (%)	48 (38,1)
EIG relié au traitement alloué	15 (11,9)
Décès, n (%)	8 (6,3)
EI relié au traitement	0
EI d'intérêt : cognitif, n (%)	24 (19,0)
EI relié au traitement	23 (18,3)
EI grave	1 (<1)
EI ayant conduit à l'arrêt de l'essai	2 (1,6)
EI d'intérêt : saignement intracrânien, n (%)	4 (3,2)
EI relié au traitement	3 (2,4)
EI grave	4 (3,2)
EI ayant conduit à l'arrêt de l'essai	3 (2,4)
Ajustement de dose, n (%)	
Interruption	84 (66,7)
Réduction	91 (72,2)
Arrêt de l'essai	23 (18,3)
EI relié au traitement	9 (7,1)

A la date de gel des données du 20 avril 2021, les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 20\%$ ) ont été des œdèmes périphériques (42,9%), une anémie (40,5%), des œdèmes péri-orbitaux et une thrombocytopénie (39,7%, chacun), une diarrhée (27,8%) et des nausées (23,8%).

### Événements indésirables d'intérêt particulier

Au cours de l'étude de phase II, deux EI d'intérêt particulier ont été pris en considération :

- EI de type cognitif : troubles cognitifs, état confusionnel, encéphalopathie, et troubles de la mémoire ;
- Saignements intracrâniens : hémorragies cérébrales, hémorragies intracrâniennes et hématome sous-dural.

#### Saignements intracrâniens

Lors de la date de gel de données (20 avril 2021), quatre patients (3,2 %) ont présenté des saignements intracrâniens, l'ensemble de ces EI ont été des EIG de type hématome sous-dural.

Parmi ces quatre patients, 2 (1,6 %) ont présenté un EI de grade 1, 1 (< 1 %) de grade 3 et 1 patient (< 1 %) a présenté un EI de grade 2 et plusieurs mois plus tard un EI de grade 4.

Ces EI de type saignement intracrâniens ont conduit à l'arrêt définitif du traitement pour ces 3 patients.

	<i>Toutes lignes de traitement</i>
	<i>200 mg QD</i>
	<i>Tout grade</i>
<b>Patients présentant un EI d'intérêt particulier de type saignement intracrânien, n (%)</b>	
<b>EI</b>	<b>4 (3,2)</b>
Hématome sous-dural	4 (3,2)
Hémorragie intracrânienne	0
Hémorragie cérébrale	0
<b>EI de grades ≥ 3</b>	<b>2 (1,6)</b>
Hématome sous-dural	2 (1,6)
Hémorragie intracrânienne	0
Hémorragie cérébrale	0
<b>EIG</b>	<b>4 (3,2)</b>
Hématome sous-dural	4 (3,2)
Hémorragie intracrânienne	0
Hémorragie cérébrale	0
<b>EI conduisant à l'arrêt définitif du traitement</b>	<b>3 (2,4)</b>
<i>Hématome sous-dural</i>	<i>3 (2,4)</i>

Pour les patients traités à l'initiation par 200 mg, la probabilité estimée de survenue d'un saignement intracrânien est de 2,6 % à 3 mois, 3,4 % à 6 mois et reste stable jusqu'à 24 mois. Le délai médian de survenue de ce type d'événement était de 12,4 mois (IC95% [12,0 ; 15,0]).

### Cognitif

Au total, 24 patients (19,0 %) ont présenté au moins un EI cognitif dont 15 (11,9 %) ont présenté des troubles cognitifs et 7 (5,6 %) des troubles de la mémoire.

Parmi ces 24 patients, 14 (11,1 %) ont présenté un EI de grade 1, 6 (4,8 %) de grade 2 et 4 patients (3,2 %) un EI de grade 3. Aucun EI de grade 4 ou 5 n'a été rapporté.

Un patient (< 1 %) traité à l'initiation par 200 mg d'avapritinib a présenté des EIG cognitifs.

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

AYVAKYT fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR). La dernière version de ce PGR a été approuvée par l'EMA le 28 mars 2022 (version 1.3) et résumée dans le tableau ci-dessous.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hémorragie intracrânienne</li> <li>– Effets cognitifs</li> <li>– Interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs ou inducteurs modérés ou forts du CYP3A</li> </ul>
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Toxicité cardiaque, y compris allongement de l'intervalle QT</li> <li>– Toxicité embryofœtale</li> </ul>

- Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave
- Interactions médicamenteuses avec les substrats du CYP3A

### 7.3.3 Données issues du RCP

« Mastocytose systémique avancée

Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus, pendant le traitement par l'avapritinib à une dose initiale de 200 mg étaient les suivants : œdème périorbitaire (38%), thrombocytopénie (37%), œdème périphérique (33%) et anémie (22%).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 12% des patients ayant reçu de l'avapritinib. Les effets indésirables graves les plus fréquents survenus pendant le traitement par l'avapritinib étaient l'hématome sous-dural (2%), l'anémie (2%) et l'hémorragie (2%).

Parmi les patients atteints d'AdvSM traités à la dose de 200 mg, 7,1 % ont présenté des effets indésirables entraînant l'arrêt définitif du traitement. Un hématome sous-dural est survenu chez deux patients (1,6 %). Une patiente a présenté chacun des effets suivants (0,8 % chacun) : trouble cognitif, humeur dépressive, diarrhée, trouble de l'attention, diminution de l'hémoglobine, changements de couleur des cheveux, baisse de la libido, nausées, neutropénie, ménopause prématurée et thrombocytopénie. Les effets indésirables entraînant une réduction de la dose comprenaient la thrombocytopénie, la neutropénie, l'œdème périorbitaire, le trouble cognitif, l'œdème périphérique, la diminution de la numération plaquettaire, la diminution de la numération des neutrophiles, l'anémie, l'asthénie, la fatigue, l'arthralgie, l'élévation de la phosphatase alcaline dans le sang, l'élévation de la bilirubine dans le sang et la diminution de la numération des globules blancs.

Description de certains effets indésirables dans l'indication Mastocytose systémique avancée

Hémorragie intracrânienne

Une hémorragie intracrânienne est survenue chez un total (quelle que soit la cause) de 4 (3,2 %) des 126 patients atteints d'AdvSM qui ont reçu de l'avapritinib à une dose initiale de 200 mg une fois par jour, indépendamment de la numération plaquettaire avant l'instauration du traitement. Chez 3 de ces 4 patients, l'événement a été évalué comme lié à l'avapritinib (2,4 %). Le risque d'événements d'hémorragie intracrânienne est plus élevé chez les patients dont la numération plaquettaire est  $< 50 \times 10^9/l$ . Une hémorragie intracrânienne est survenue chez un total (quelle que soit la causalité) de 3 (2,5 %) des 121 patients atteints d'AdvSM qui ont reçu une dose initiale de 200 mg et avaient une numération plaquettaire  $\geq 50 \times 10^9/l$  avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4). Chez 2 de ces 3 patients, l'événement a été évalué comme lié à l'avapritinib (1,7 %). Sur les 126 patients traités avec la dose initiale recommandée de 200 mg une fois par jour, 5 avaient une numération plaquettaire  $< 50 \times 10^9/l$  avant l'instauration du traitement ; sur ces 5 patients, un a présenté une hémorragie intracrânienne.

Des événements d'hémorragie intracrânienne (tous grades confondus) se sont produits dans un délai de 12,0 semaines à 15,0 semaines après l'instauration d'avapritinib, avec un délai médian d'apparition de 12,1 semaines.

Dans les études cliniques menées avec l'avapritinib, l'incidence de l'hémorragie intracrânienne était plus élevée chez les patients qui avaient reçu une dose initiale  $\geq 300$  mg une fois par jour, par rapport aux patients qui avaient reçu la dose initiale recommandée de 200 mg une fois par jour. Parmi les 50 patients dont la dose initiale était  $\geq 300$  mg une fois par jour, 8 (16,0 %) ont présenté un événement (quelle que soit la causalité) de saignement intracrânien, indépendamment de la numération

plaquettaire au moment de l'instauration du traitement. Chez 6 des 8 patients, l'événement a été évalué comme lié à l'avapritinib (12,0 %). Parmi ces 50 patients, 7 avaient une numération plaquettaire < 50 x 10<sup>9</sup>/l avant l'instauration du traitement, parmi lesquels 4 patients ont présenté une hémorragie intracrânienne, qui a été évaluée comme liée à l'avapritinib dans 3 cas sur 4. Quatre des 43 patients ayant une numération plaquettaire ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l avant l'instauration du traitement ont présenté une hémorragie intracrânienne, qui a été évaluée comme liée à l'avapritinib dans 3 cas sur 4.

Un événement fatal d'hémorragie intracrânienne est survenu chez moins de 1 % des patients atteints d'AdvSM (toutes doses confondues).

La dose maximale chez les patients atteints d'AdvSM ne doit pas dépasser 200 mg une fois par jour.

### Effets cognitifs

Un large spectre d'effets cognitifs, généralement réversibles (avec une intervention) peut survenir chez les patients traités par l'avapritinib. Les effets cognitifs ont été pris en charge par une interruption et/ou une réduction de la dose, et 2,7 % de ces effets ont entraîné l'arrêt définitif du traitement par l'avapritinib.

Des effets cognitifs sont apparus chez 51 (26 %) des 193 patients atteints d'AdvSM (toutes doses confondues) et chez 23 (18 %) des 126 patients atteints d'AdvSM qui ont reçu l'avapritinib à une dose initiale de 200 mg (voir rubrique 4.4). Chez les patients atteints d'AdvSM traités à une dose initiale de 200 mg ayant présenté un événement (tous grades confondus), le délai médian d'apparition était de 12 semaines (intervalle : 0,1 semaine à 108,1 semaines).

La plupart des effets cognitifs étaient de grade 1 ; des effets de grade ≥ 2 sont survenus chez 7 % des 126 patients traités à une dose initiale de 200 mg. Chez les patients ayant présenté un effet cognitif de grades ≥ 2 (ayant un impact sur les activités de la vie quotidienne), le délai médian d'amélioration était de 6 semaines.

Parmi les patients atteints d'AdvSM traités à une dose initiale de 200 mg, un trouble cognitif est survenu chez 12 % des patients, un trouble de la mémoire, chez 6 % des patients et un état confusionnel, chez 2 % des patients. Aucun de ces événements n'était de grade 4.

Des effets cognitifs indésirables graves ont été signalés chez 1 des 193 (< 1 %) patients atteints d'AdvSM (toutes doses confondues) ; aucun n'a été observé dans le groupe AdvSM recevant une dose initiale de 200 mg une fois par jour.

Globalement, 1,6 % des patients atteints d'AdvSM (toutes doses confondues) ont dû arrêter définitivement l'avapritinib en raison d'un effet indésirable cognitif, 8 % ont dû interrompre l'administration et 9 % ont dû réduire leur dose.

Des effets cognitifs sont survenus chez 20 % des patients âgés de ≥ 65 ans recevant une dose initiale de 200 mg une fois par jour.

### Personnes âgées

Chez les patients traités à la dose de 200 mg dans les études EXPLORER et PATHFINDER (N = 126), 63 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 21 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Par rapport aux patients plus jeunes (< 65 ans), davantage de patients âgés de ≥ 65 ans ont signalé des effets indésirables ayant entraîné des réductions de dose (62 % versus 73 %). Une proportion similaire de patients a signalé des effets indésirables ayant entraîné un arrêt de l'administration (9 % versus 6 %). Les types d'effets indésirables signalés étaient similaires indépendamment de l'âge. Les patients plus âgés ont signalé davantage d'effets indésirables de grade 3 ou plus (63,3 %) par rapport aux patients plus jeunes (53,2 %).

## 7.4 Résumé & discussion

Le dossier de demande d'inscription d'AYVAKYT (avapritinib) sur les listes collectivités et sécurité sociale repose sur les données de l'étude PATHFINDER (BLU-285-2202) de phase II non comparative qui a regroupé deux cohortes :

cohorte 1 : patients atteints de mastocytose systémique avancée avec signe C

cohorte 2 : patients atteints de mastocytose systémique avancée sans signe C .

Conformément à l'AMM, les résultats présentés sont ceux d'un sous-groupe des patients de la cohorte 1 (patients atteints de mastocytose avec signe C et traités à la posologie 200 mg par voie orale une fois par jour)

### → Efficacité (dont qualité de vie)

Parmi les 107 patients inclus dans l'étude, 67 patients avaient reçu au moins un traitement systémique antérieur et ont été traités par avapritinib à la posologie de 200 mg par voie orale une fois par jour. Cependant, l'évaluation disponible a porté uniquement sur 47 patients atteints d'une mastocytose systémique avancée et évaluable selon les critères de réponse modifiés de l'IWG-MRT-ECNM.

Les caractéristiques de la population de l'étude étaient les suivantes : âge médian de 69 ans (intervalle : 31 à 86 ans), 70% de patients masculins, indice ECOG de 0 à 3 (respectivement 66 % et 34 % des patients ayant un indice ECOG de 0 à 1 et de 2 à 3) et 89 % étaient porteurs d'une mutation D816V de KIT détectable. Avant l'instauration du traitement par l'avapritinib, l'infiltration médiane des mastocytes dans la moelle osseuse était de 70%, le taux médian de tryptase sérique était de 325 ng/ml et la valeur médiane de la fraction d'allèles mutants (MAF) de D816V de KIT était de 26,2 %. **Environ trois quarts (78,7%) des patients avaient reçu un traitement antérieur par midostaurine**, 17,0% par cladribine, 14,9% par interféron alpha, 10,6% par hydroxycarbamide et 6,4% par azacitidine.

Le taux de réponse objective (critère de jugement principal) a été de 59,6% dont une rémission complète notée chez un patient atteint d'une mastocytose avec néoplasme hématologique associé.

Le délai jusqu'à la réponse a été évalué chez 28 patients répondeurs. Après un suivi médian de 14,6 mois, le délai médian jusqu'à la réponse était de 1,94 mois (0,5 à 12,2)

Les durées médianes de réponse, de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été atteintes après un suivi médian de 14,6 mois.

S'agissant d'une étude non comparative, aucune conclusion ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie.

### → Tolérance

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 18,3% des patients traités à la posologie de l'AMM. L'incidence des EI de grades  $\geq 3$  a été de 75,4% principalement hématologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie) et celle des EI graves de 38,1%.

Deux EI d'intérêt particulier ont été pris en considération dans le plan de gestion de risques:

- EI de type cognitif : troubles cognitifs, état confusionnel, encéphalopathie, et troubles de la mémoire (Au total, 24 patients (19,0 %) ont présenté au moins un EI cognitif dont 15 (11,9 %) ont présenté des troubles cognitifs et 7 (5,6 %) des troubles de la mémoire.)
- EI de type hémorragiques : hémorragies cérébrales, hémorragies intracrâniennes et hématome sous-dural (la probabilité estimée de survenue d'un saignement intracrânien est de 2,6 % à 3



mois, 3,4 % à 6 mois et reste stable jusqu'à 24 mois. Le délai médian de survenue de ce type d'événement était de 12,4 mois).

## → Discussion

Au total, l'avapritinib a montré un effet sur le taux de réponse objective de 59,6% dans une étude non comparative conduite sur un effectif limité de patients (n=47) atteints d'une mastocytose systémique avancée en deuxième ligne et plus. Les données de comparaison indirecte fournies suggèrent un bénéfice de l'avapritinib versus les alternatives disponibles en termes de survie globale malgré certaines limites relevées lors de l'analyse de ces données (non-prise en compte de tous les facteurs pronostiques connus).

L'impact sur la morbi-mortalité est donc difficile à quantifier en l'absence de données comparatives avec un niveau de preuve optimal. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, AYVAKYT (avapritinib) apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert dans cette situation.

## 7.5 Programme d'études

### 7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Le laboratoire ne mentionne pas d'études à venir dans l'indication évaluée.

### 7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>GIST</b>		
BLU-285-1408	Etude de sécurité chez des patients ayant déjà été traités dans d'autres études cliniques d'avapritinib (en cours)	2023
BLU-285-1406	Etude observationnelle de tolérance post-autorisation chez des patients atteints de GIST (planifiée) (PASS) demandée par l'EMA	2027
AVIATOR	AVapritinib real-life observatORY demandé par la Commission de la Transparence	2024
<b>Mastocytose systémique indolente</b>		
BLU-285-2203	Etude clinique chez des patients atteints de mastocytose systémique indolente : Phase II, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo	2023
<b>Tumeurs solides présentant des mutations KIT ou PDGFRA</b>		
ROVER BLU-285-3101	Etude chez des enfants atteints de tumeurs solides présentant des mutations KIT ou PDGFRA (planifiée pour 2022).	2024

## 8. Place dans la stratégie thérapeutique

Les patients atteints de mastocytose systémique à un stade avancé ont généralement besoin d'un traitement antitumoral pour réduire l'infiltration mastocytaire et améliorer le dysfonctionnement des organes lié à la maladie et en particulier de la moelle osseuse.

Les traitements actuellement recommandés de la mastocytose systémique avancée comprennent la midostaurine (approuvée aux États-Unis et dans l'UE pour tous les sous-types mastocytose systémique avancée), la cladribine, l'interféron-alfa (tous deux utilisés hors AMM) et l'imatinib (approuvé aux États-Unis uniquement pour un sous-ensemble de patients atteints de mastocytose systémique agressive). Malgré l'autorisation de mise sur le marché de la midostaurine pour le traitement de la mastocytose systémique avancée en 2017, la cladribine est toujours recommandée pour les patients qui ont besoin d'un « débulking » (réduction tumorale) rapide ou pour les patients qui doivent arrêter la midostaurine en raison d'une toxicité, et l'interféron est recommandé pour les patients ayant une progression de la maladie lente sans nécessité de cytoréduction rapide. En plus du traitement de fond, des soins de support comprenant des traitements symptomatiques (antihistaminiques, cromoglycate de sodium, antiacides, glucocorticoïdes, épinéphrine, anti-leucotriène) sont administrés au long cours. Ils ont pour objectif de limiter les symptômes de la maladie liés à la libération de substances contenues dans les mastocytes.

### **Place de AYVAKYT (avapritinib) dans la stratégie thérapeutique :**

**AYVAKYT (avapritinib) est un traitement de seconde ligne et plus de la mastocytose systémique avancée (mastocytose systémique agressive, mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique ou leucémie à mastocytes).**

## 9. Conclusions de la Commission

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

### 9.1 Service Médical Rendu

- La mastocytose systémique avancée est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité AYVAKYT (avapritinib) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- Les alternatives médicamenteuses disponibles sont limitées et présentent un faible niveau de preuve (cf. chapitre médicaments de comparaisons).
- Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne et plus.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical considéré comme non couvert au regard du niveau de preuve des alternatives disponibles,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié fondé sur un taux de réponse objective,
- de l'absence d'un impact démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie en l'absence de données comparatives d'un niveau de preuve optimal,
- de l'absence de données permettant d'étayer un impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie,

AYVAKYT (avapritinib) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AYVAKYT (avapritinib) est FAIBLE dans l'extension d'indication « en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive (ASM), de mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN) ou de leucémie à mastocytes (MCL), après au moins un traitement systémique. »**

**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 cette extension d'indication de l'AMM et à la posologie de l'AMM.**

**Taux de remboursement proposé : 100%**

### 9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En prenant en compte :

- les données de l'étude pivot de phase II non comparative ayant montré un taux de réponse global de 59,6% dans une cohorte de patients en majorité en échec à la midostaurine,
- le besoin médical à cette ligne de traitement (faible niveau de preuve des alternatives disponibles),

- les données de la comparaison indirecte suggérant une supériorité du traitement par rapport aux alternatives disponibles malgré les limites méthodologiques relevées,

**La Commission estime qu'AYVAKYT (avapritinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive (ASM), de mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN) ou de leucémie à mastocytes (MCL), après au moins un traitement systémique.**

### 9.3 Population cible

En Europe, l'incidence de la mastocytose au stade avancée (tous types inclus) est estimée à 0,008 pour 10 000 personnes, soit 54 patients en France (rapportée à la population française)<sup>1</sup>.

Par ailleurs, une analyse de la base PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) sur les années 2017, 2018 et 2019 a été réalisée à partir des données d'extraction des hospitalisations sur la période du 1/01/2017 au 31/12/2019. Cette analyse PMSI a permis d'estimer le nombre de patients prévalents à 220 patients.

**La population incidente est donc estimée à environ 60 patients par an.**

## 10. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

---

<sup>1</sup> EPAR (Rapport d'évaluation européenne) d'AYVAKYT 2022 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ayvakyt-h-c-005208-x-0004-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ayvakyt-h-c-005208-x-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

## 11. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 22 avril 2022. Date d'examen : 14 septembre 2022. Date d'adoption : 21 septembre 2022.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui (l'association ASSOMAST)
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	AYVAKYT 25 mg, comprimé pelliculé B/30 (CIP : 34009 302 489 3 5) AYVAKYT 50 mg, comprimé pelliculé B/30 (CIP : 34009 302 489 4 2) AYVAKYT 100 mg, comprimé pelliculé B/30 (CIP : 34009 302 147 5 6) AYVAKYT 200 mg, comprimé pelliculé B/30 (CIP : 34009 302 147 6 3)
<b>Demandeur</b>	BLUEPRINT MEDICINES FRANCE SAS
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure d'octroi) : 24/09/2020 (AMM conditionnelle) Date de l'extension d'indication objet de l'évaluation : 24/03/2022 AYVAKYT fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologique ou aux médecins compétents en cancérologie. (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Médicament orphelin (date octroi du statut par l'agence européenne du médicament [EMA] : 26/10/2018) Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative
<b>Code ATC</b>	L01EX18

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

AYVAKYT 25, 50, 100, 200 mg, 21 septembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)