

Décision n°2022.0278/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité AYVAKYT

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 juillet 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité AYVAKYT ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE pour la spécialité AYVAKYT reçue le 22 avril 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 29 avril 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 4 mai 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 23 mai 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 juillet 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament AYVAKYT, dans l'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 »

ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire PHARMA BLUE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. 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, thrombocytopenie, hypoalbuminémie, excès de blastes dans la moelle osseuse, phosphatases alcalines élevée, hépatosplénomégalie et ascite. La prévalence européenne de la mastocytose systémique est estimée entre 0,959/10 000 et 5/10 000.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où 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 qu'il n'existe pas de traitement approprié.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée au vu des résultats en termes d'efficacité de l'étude PATHFINDER (BLU-285-2202) de phase II fournie et de l'absence de traitement approprié en seconde ligne après échec ou intolérance à la midostaurine
- Ce médicament est présumé innovant il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui a montré son intérêt en termes d'efficacité dans une situation de besoin médical non couvert. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

AYVAKYT (avapritinib) 25 mg, comprimés pelliculés

B/30

AYVAKYT (avapritinib) 50 mg, comprimés pelliculés

B/30

AYVAKYT (avapritinib) 100 mg, comprimés pelliculés

B/30

AYVAKYT (avapritinib) 200 mg, comprimés pelliculés

B/30

du laboratoire le laboratoire PHARMA BLUE

dans l'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, après échec ou intolérance à la midostaurine ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 21 juillet 2022.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

avapritinib

**AYVAKYT (avapritinib) 25, 50,
100, 200 mg****Comprimé pelliculé****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 11 juillet 2022**

- **Mastocytose**
- **Secteurs : ville et hôpital**

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

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce d'AYVAKYT (avapritinib) dans l'indication suivante : 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, **après échec ou intolérance à la midostaurine.**

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication(s)	3
3. Posologie et mode d'administration	3
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2 Existence de traitements appropriés	5
4.3 Mise en œuvre du traitement	9
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5. Conclusions de la Commission	23
6. Recommandation de la Commission	23
7. Informations administratives et réglementaires	24

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM d'AYVAKYT (avapritinib) 25, 50, 100, 200 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication « 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 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament AYVAKYT (avapritinib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée dans cette indication le 24 mars 2022.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence.

2. Indications

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« 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. »

→ Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« 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 et mode d'administration

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

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de AYVAKYT (avapritinib) dans l'indication concernée.

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

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 12,15,16. 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 représentent 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

Signes B Caractéristiques des MS latentes	Signes C Caractéristiques des MS agressives
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

Un diagnostic d'une mastocytose systémique agressive requiert la présence des marques C de l'OMS. Elle se caractérise 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 résultats C de l'OMS et n'en ont pas besoin pour être diagnostiqués. 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, thrombocytopenie, hypoalbuminémie, excès de blastes dans la moelle osseuse, phosphatases alcalines élevée, hépatosplénomégalie et ascite.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Les traitements actuellement recommandés 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 présentant 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.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de AYVAKYT (avapritinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés 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.

4.2.2.1 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"> - des données d'efficacité limitées issues d'une étude de phase II non comparative montrant un taux de réponse globale proche de 60%, - de l'absence de donnée probante montrant un gain sur la survie globale et la qualité de vie, - 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, 	

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
					- du besoin médical important, 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).	

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que l'AMM de la midostaurine autorise son utilisation en 1^{ère} ou 2^{ème} 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)°

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à AYVAKYT (avapritinib), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

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 qu'il n'existe pas de traitement approprié.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce après échec ou intolérance à la midostaurine.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

AYVAKYT (avapritinib) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

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

4.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la prise en charge des patients atteints de mastocytose systémique à un stade avancé, AYVAKYT (avapritinib) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

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

Etude de phase II - PATHFINDER

Méthode

Référence	Etude PATHFINDER 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 Investigateur principal : Pr. Andreas Reiter, Universitätsmedizin Mannheim, Germany
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 d'organe « signe C » et ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur (cohorte 1). 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.
Type de l'étude	Etude de phase II non comparative composée de 2 cohortes : cohorte 1 : patients atteints de mastocytose systémique avancée avec signe C cohorte 2 : patients atteints de mastocytose systémique avancée sans signe C
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1er patient inclus - dernier patient inclus de l'analyse intermédiaire) : 21/11/2018 – 17/06/2020 Date de l'extraction des données Analyse intermédiaire : gel de données du 23/06/2020 Analyse additionnelle : 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. Analyse intermédiaire : gel de données prévu le 9/09/2022 Analyse finale : 2026 Etude conduite dans 18 centres dont 10 en Amérique du Nord et 8 en Europe
Principaux critères d'inclusion	Les patients devaient présenter l'ensemble des critères d'inclusion suivants pour être inclus dans l'étude PATHFINDER : Age ≥ 18 ans

Référence	Etude PATHFINDER 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 Investigateur principal : Pr. Andreas Reiter, Universitätsmedizin Mannheim, Germany
	<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 ≥ 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 $< 1,0 \times 10^9/L$, hémoglobine < 10 g/dL, ou numération plaquettaire $< 75 \times 10^9/L$</p> <p>Ascite ou épanchement pleural symptomatique nécessitant une intervention médicale</p> <p>Anomalies de la bilirubine directe de grade ≥ 2 ($> 1,5$ LSN), de l'aspartate aminotransférase (ASAT ; $> 3,0 \times$ LSN), de l'alanine aminotransférase (ALAT ; $> 3,0 \times$ LSN) ou de la phosphatase alcaline ($> 2,5 \times$ 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 ≥ 2 ($< 3,0$ g/dL)</p> <p>Rate palpable ≥ 5 cm sous le rebord costal gauche</p> <p>Anémie dépendante des transfusions</p> <p>Thrombocytopénie dépendante des transfusions</p> <p>Tryptase sérique ≥ 20 ng/mL.</p> <p>Statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 à 3</p>
Principaux critères de non-inclusion	<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>

Référence	<p>Etude PATHFINDER</p> <p>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</p> <p>Investigateur principal : Pr. Andreas Reiter, Universitätsmedizin Mannheim, Germany</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-PDGFRα 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 > 3,0 x LSN ; pas de restriction en cas de suspicion d'infiltration du foie par des mastocytes.</p> <p>Bilirubine > 1,5 x LSN ; aucune restriction en cas de suspicion d'infiltration mastocytaire du foie ou de maladie de Gilbert</p> <p>Débit de filtration glomérulaire estimé < 30 mL/min/1,73 m² ou clairance de la créatinine calculée par l'équation de Cockcroft-Gault < 40 mL/min</p> <p>Numération plaquettaire < 50 000/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) > 450 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>

Référence	<p>Etude PATHFINDER</p> <p>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</p> <p>Investigateur principal : Pr. Andreas Reiter, Universitätsmedizin Mannheim, Germany</p>
Schéma de l'étude	<p>Figure 1 : schéma de l'étude – étude PATHFINDER</p> <p>* Seuls les patients répondant aux critères l'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</p> <p>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.</p>
Traitements étudiés	<p>Avapritinib administré à la posologie de 200 mg/jour sous forme de comprimé à libération immédiate, par voie orale</p> <p>Dose initiale réduite à 100 mg/jour chez les patients présentant une numération plaquettaire comprise entre 25 000 et 50 000/ μL à l'inclusion suite à l'amendement 3</p> <p>Exclusion des patients avec numération plaquettaire < 50 000/ μL suite à l'amendement 5</p> <p>Les patients ont été traités par avapritinib jusqu'à :</p> <p>Progression de la mastocytose systémique avancée ou l'AHN, nécessitant d'après l'investigateur l'initiation d'un traitement cytoréducteur immédiat</p> <p>Intolérance</p> <p>Retrait du patient de l'étude</p>

Référence	<p>Etude PATHFINDER</p> <p>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</p> <p>Investigateur principal : Pr. Andreas Reiter, Universitätsmedizin Mannheim, Germany</p>
	Décès
Critère de jugement principal	<p>Le taux de réponse objective (ORR) dans la cohorte 1 uniquement.</p> <p>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>
Critères de jugement secondaires	<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>
Taille de l'échantillon	<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>

Référence	<p>Etude PATHFINDER</p> <p>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</p> <p>Investigateur principal : Pr. Andreas Reiter, Universitätsmedizin Mannheim, Germany</p>
	<p>Cet échantillon a également permis de tester le critère de jugement secondaire clef (puissance > 90 % avec un niveau de significativité unilatéral de 0,025, H0 changement moyen de TSS ≥ 0 contre H1 ≤ -10).</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>
Méthode d'analyse des résultats	<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> <p>Analyse des critères de jugement</p> <p>Critère de jugement principal :</p> <p>Analyse pré-spécifiée de l'ORR réalisée dans la population RAC-RE (Response Assessment Committee Response-Evaluable) : test de Clopper-Pearson (distribution binomial) avec H0 = 28 % avec risque α unilatéral $\alpha = 0,025$. Une analyse intermédiaire (rejet de H0/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)</p> <p>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.</p> <p>Critère de jugement secondaire :</p> <p>Analyse de l'AdvSM-SAF réalisée dans la population tolérance :</p> <p>H0 $\geq 0\%$ avec un risque α unilatéral $\alpha < 0,025$</p> <p>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.</p> <p>Populations d'analyse</p> <p>Tableau 1 : populations étudiées – étude PATHFINDER</p>

Référence	Etude PATHFINDER 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 Investigateur principal : Pr. Andreas Reiter, Universitätsmedizin Mannheim, Germany									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="437 398 636 459">Population</th> <th data-bbox="636 398 1406 459">Définition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="437 459 636 1021"> RAC-RE (Response Assessment Committee Response-Evaluable) </td> <td data-bbox="636 459 1406 1021"> 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. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1021 636 1382"> PPRE </td> <td data-bbox="636 1021 1406 1382"> 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. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="437 1382 636 1480"> Tolérance </td> <td data-bbox="636 1382 1406 1480"> Ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement </td> </tr> </tbody> </table>	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	
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									

Référence	<p>Etude PATHFINDER</p> <p>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</p> <p>Investigateur principal : Pr. Andreas Reiter, Universitätsmedizin Mannheim, Germany</p>
	<p>Amendement 3 (18/06/2019) :</p> <p>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</p> <p>Ajout d'une analyse intermédiaire pour l'efficacité</p> <p>Pour gérer les thrombocytopénies et le risque hémorragique :</p> <p>Exclusion des patients avec un taux de plaquettes < 25 000/μL</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>Ajout d'un objectif exploratoire d'évaluation des défauts d'agrégation plaquettaire comme mécanisme potentiel d'événements hémorragiques</p> <p>Autorisation de la réduction de la dose quotidienne à 25 mg QD en cas de toxicité</p> <p>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</p> <p>Amendement 5 (24/10/2019) :</p> <p>Pour réduire l'incidence des patients présentant une thrombocytopénie, introduction des changements suivants :</p> <p>Réalisation de deux numérations formules sanguines (NFS) à distance avant l'étude pour les patients présentant une thrombocytopénie lors du screening</p> <p>Exclusion des patients présentant un taux de plaquettes < 50 000/μL dans les 28 jours précédant le dosage ou nécessitant une transfusion de plaquettes</p> <p>Les patients inclus avant l'amendement 5 ont été autorisés à poursuivre l'étude s'ils avaient reçu le traitement.</p> <p>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.</p> <p>Amendement 7 (28/02/2020) :</p> <p>Interruption définitive du traitement chez les patients ayant présenté une hémorragie intracrânienne</p> <p>Clarification du critère d'inclusion : pour être éligibles à la cohorte 1, les patients devaient présenter des agrégats de mastocytes documentés dans la moelle</p>

Référence	<p>Etude PATHFINDER</p> <p>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</p> <p>Investigateur principal : Pr. Andreas Reiter, Universitätsmedizin Mannheim, Germany</p>
	<p>osseuse et/ou d'autres organes extra cutanés et devaient accepter de subir des biopsies de suivi des autres organes affectés</p> <p>Amendement 7.1 (21/04/2020) :</p> <p>Clarification de la définition de la population RAC-RE</p>

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 systémique avancée n=8	Mastocytose avec néoplasme hémato- logique 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)
Amélioration clinique (%)	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.

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 réel pour les patients atteints de mastocytose systémique avancée (données rétrospectives).

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

A l'analyse des données, on note que les groupes diffèrent à l'inclusion sur de nombreuses caractéristiques, dont les lignes antérieures. Après pondération, certaines caractéristiques restent déséquilibrées (SMD supérieures à 10 %), dont les région (SMD : 12,3 %), thrombocytopenie (SMD : 10,2 %) et traitement par TKI (SMD : 15,2 %).

Au total, ces données ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'apport de l'avapritinib versus les médicaments de comparaison disponibles en pratique clinique.

4.5.2.2 Tolérance

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 2020 (tableau 2).

Tableau 2 : synthèse des événements indésirables (population de tolérance – 200 mg) – Analyse groupée des études EXPLORER et PATHFINDER (DCO 2021)

	Toutes lignes de traitement		
	200 n =126	mg	QD
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 (≥ 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>
	200 mg QD
	Tout grade
Patients présentant un EI d'intérêt particulier de type saignement intracrânien, n (%)	
EI	4 (3,2)
Hématome sous-dural	4 (3,2)
Hémorragie intracrânienne	0
Hémorragie cérébrale	0
EI de grades ≥ 3	2 (1,6)
Hématome sous-dural	2 (1,6)
Hémorragie intracrânienne	0
Hémorragie cérébrale	0
EIG	4 (3,2)
Hématome sous-dural	4 (3,2)
Hémorragie intracrânienne	0
Hémorragie cérébrale	0
EI conduisant à l'arrêt définitif du traitement	3 (2,4)
Hématome sous-dural	3 (2,4)

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.

AYVAKYT fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR). La dernière version de ce PGR (version 1.0) a été approuvée par l'EMA le 24/09/2020. Une nouvelle version du PGR (version 1.2) soutient la demande d'extension d'indication d'AYVAKYT dans l'AdvSM et l'ajout de deux nouveaux dosages. Elle présente les risques importants identifiés et potentiels ainsi que les informations manquantes associées à l'utilisation d'AYVAKYT (Tableau 1). Cette version a été approuvée par l'EMA le 28 mars 2022 (version 1.3).

Tableau 1 : risques importants identifiés et potentiels, et informations manquantes issus du PGR

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie intracrânienne - Effets cognitifs - Interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs ou inducteurs modérés ou forts du CYP3A
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité cardiaque, y compris allongement de l'intervalle QT - Toxicité embryofœtale
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave - Interactions médicamenteuses avec les substrats du CYP3A

4.5.3 Plan de développement

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

4.5.4 Conclusion

Prenant en compte dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM :

- la nouvelle modalité de prise en charge que représente ce produit dans une situation où il n'y avait pas de traitement médicamenteux préconisé (en cas d'échec ou d'intolérance à la midostaurine),
- le taux de réponse de 59,6% dans une population hétérogène incluant la deuxième et troisième ligne de traitement et dont environ trois quarts ((78,7%) étaient en échec à la midostaurine,
- le profil de tolérance acceptable pour l'avapritinib compte tenu du stade avancé de la maladie,
- l'absence d'incertitude majeure eu égard aux résultats de l'étude fournie,
- le besoin médical non couvert

Critères présumant le caractère innovant

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

Au regard des critères satisfaits, AYVAKYT (avapritinib) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. 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. La prévalence européenne de la mastocytose systémique est estimée entre 0,959/10 000 et 5/10 000.
- Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où 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 qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée au vu des résultats de l'étude PATHFINDER. (BLU-285-2202) de phase II fournie et de l'absence de traitement approprié en seconde ligne après échec ou intolérance à la midostaurine.

AYVAKYT (avapritinib), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui a montré son intérêt en termes d'efficacité dans une situation de besoin médical non couvert. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de AYVAKYT (avapritinib) dans l'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 échec ou intolérance à la midostaurine.

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

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

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : Date d'examen et d'adoption : 11 juillet 2022						
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite) : ASSOMAST						
Expertise externe	Non						
Présentations concernées	AYVAKYT (avapritinib) 25 mg, comprimés pelliculés B/30 (CIP : 34009 302 489 3 5) AYVAKYT (avapritinib) 50 mg, comprimés pelliculés B/30 (CIP : 34009 302 489 4 2) AYVAKYT (avapritinib) 100 mg, comprimés pelliculés B/30 (CIP : 34009 302 147 5 6) AYVAKYT (avapritinib) 200 mg, comprimés pelliculés B/30 (CIP : 34009 302 147 6 3)						
Demandeur	PHARMABLUE						
AMM	<p>Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 24 mars 2022 PGR dans le cadre de l'AMM.</p> <table border="1"> <tr> <td>Risques importants identifiés</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie intracrânienne - Effets cognitifs - Interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs ou inducteurs modérés ou forts du CYP3A </td> </tr> <tr> <td>Risques importants potentiels</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicité cardiaque, y compris allongement de l'intervalle QT - Toxicité embryofœtale </td> </tr> <tr> <td>Informations manquantes</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave - Interactions médicamenteuses avec les substrats du CYP3A </td> </tr> </table>	Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie intracrânienne - Effets cognitifs - Interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs ou inducteurs modérés ou forts du CYP3A 	Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité cardiaque, y compris allongement de l'intervalle QT - Toxicité embryofœtale 	Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave - Interactions médicamenteuses avec les substrats du CYP3A
Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Hémorragie intracrânienne - Effets cognitifs - Interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs ou inducteurs modérés ou forts du CYP3A 						
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité cardiaque, y compris allongement de l'intervalle QT - Toxicité embryofœtale 						
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave - Interactions médicamenteuses avec les substrats du CYP3A 						
Conditions de prescription et de délivrance	<p>Liste I, Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>						

Classification ATC

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Antinéoplasiques
L01E	Inhibiteurs de protéine kinase
L01EX	Autres inhibiteurs de protéine kinase
L01EX18	avapritinib