

Décision n°2023.0249/DC/SEM du 29 juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité AYVAKYT

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 29 juin 2023 ;

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0278 du 21 juillet 2022 ;

Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE reçue le 4 avril 2023 ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 14 avril 2023 au demandeur ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 21 juin 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 21 juillet 2022 à la spécialité AYVAKYT du 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 29 juin 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

avapritinib

**AYVAKYT 25, 50, 100 et 200
mg,****Comprimé pelliculé****Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce****Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023**

- ➔ Mastocytose systémique agressive (ASM), mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN) et de leucémie à mastocytes (MCL)
- ➔ Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse

Avis **favorable** au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de 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.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	4
4.	Discussion	7
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	7
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	8
5.2	Absence d'un traitement approprié	8
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	8
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès post-AMM
DCI	Avapritinib
Présentations concernées*	AYVAKYT 25 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 489 3 5) AYVAKYT 50 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 489 4 2) AYVAKYT 100 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 147 5 6) AYVAKYT 200 mg, comprimé pelliculé – Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 147 6 3)
Laboratoire	BLUEPRINT MEDICINES FRANCE SAS
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM octroyée par le collège de la HAS le 21/07/2022, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique¹, dans l'indication : « <i>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.</i> » Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM	Le médicament AYVAKYT (avapritinib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée, plus large, 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 » le 24 mars 2022. En date du 21 septembre 2022², la Commission de la Transparence (CT) a rendu 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, avec un service médical rendu (SMR) faible dans l'indication de l'AMM et 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.
Conditions de prescription et de délivrance	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière.

¹ HAS. Décision n°2022.0278/DC/SEM du 21 juillet 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation de l'accès précoce de la spécialité VENCLYXTO. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - AYVAKYT \(avapritinib\) - Mastocytose systémique agressive \(ASM\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/haute-autorite-de-sante/avis/haute-autorite-de-sante-ayvakyt-avapritinib-mastocytose-systémique-agressive-asm)

² [CT-19825 AYVAKYT PIC El Mastocytose AvisDef CT19825.pdf \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/commission-de-la-transparence/avis/ct19825-ayvakyt-pic-el-mastocytose-avisdef-ct19825.pdf)

	– Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en médecine interne ou aux médecins compétents en cancérologie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	Cf. RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de kinase (ITK) de type 1.
Informations au niveau international	La spécialité AYVAKYT (avapritinib) : – est prise en charge en Allemagne, aux Etats-Unis et en Italie dans la population de l'AMM ; – est en cours d'évaluation en Espagne et au Pays Bas.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'évaluation : 21 juin 2023. Contributions de parties prenantes : Oui Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

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

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Depuis la décision en date du 21/07/2022, le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance de l'étude PATHFINDER (étude de phase II non comparative) en date de l'analyse intermédiaire du 09/09/2022. Néanmoins, aucun nouveau CSR (*case study report*) n'a été transmis par le laboratoire, ainsi en l'absence d'un CSR intégrant ces nouvelles données, celles-ci ne seront pas prise en considération lors de cette réévaluation.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

3.2.1 Données issues du rapport de synthèse des données recueillies lors de l'accès précoce

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

A la suite de l'obtention de cette AMM, la HAS a octroyé une AAP post-AMM le 21/07/2022¹ dans l'indication plus restreinte que l'indication de l'AMM, à savoir : « *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.*** »

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD **sur la période du 20/09/2022 au 13/01/2023, soit environ 4 mois de suivi.**

Nombre de patients la fiche de demande d'accès a été complétée	15 patients ont été inclus dans l'AP : 7 patients avaient déjà initié AYVAKYT (avapritinib) auparavant (dans le cadre de l'accès dérogatoire des ATU) et 8 patients ont débuté le traitement dans le cadre de l'AP. 4 demandes ont fait l'objet d'une validation médicale.
la fiche d'initiation a été complétée	100% des patients ont été exposés au traitement et ont donc reçu au moins une dose de avapritinib dans le cadre de l'accès précoce.
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Aucune fiche de suivi et d'arrêt de traitement n'a été transmise au laboratoire (aucune donnée sur la durée de traitement).

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

Les données démographiques :

- l'âge (en année),
- poids (kg),
- taille (cm),
- sexe (masculin / féminin) et sexe-ratio (nombre d'hommes / nombre de femmes),
- indice de performance ECOG (grade 0 à 4).

L'histoire de la maladie :

- âge au diagnostic, en continu et en classes (≤ 60 ans ou > 60 ans),
- délai entre la date du diagnostic initial et la date de demande d'accès au traitement (en années),
- type d'AdvSM (Mastocytose systémique agressive, Mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique ou Leucémie à mastocytes),
- Date du dosage des tryptases sériques,
- Taux de tryptase sérique (ng/mL),

Le respect des critères d'éligibilité / non-éligibilité ;

Les traitements antérieurs de la maladie et comorbidités :

- Types de traitement reçu antérieurement (midostaurine, cladribine, imatinib, hydroxycarbamide, interféron alpha, greffe de cellules souches, ou « autres »),
- Présence de comorbidités (Leucémie myélomonocytaire chronique, Syndrome myélodysplasique, Néoplasme myéloprolifératif, Leucémie chronique éosinophile, Leucémie aigüe myéloïde, Lymphomes non hodgkiniens).

Sur la période analysée, les caractéristiques des 15 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge moyen à l'inclusion était de 63,7 ans, le poids médian était de 70,3 kg et un pourcentage de 53,3 % d'hommes. Il est à noter que 73,3 % des patients avaient un statut de performance ECOG ≤ 1 .

Quant à l'histoire de la maladie, le type d'AdvSM le plus fréquent était la mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (60 %) suivi de la mastocytose systémique agressive (40 %). Le délai moyen entre le diagnostic initial et la date de la première prise était de 18,66 mois chez les patients qui n'étaient pas en cours de traitement au moment de la demande d'accès (n = 8) et de 11,27 mois chez les patients déjà en cours de traitement au moment de la demande d'accès (n = 7). En moyenne, le nombre de traitements systémiques antérieurs était de 1,8 dont l'ensemble avaient été traités par midostaurine. Enfin, le taux de tryptase sérique était en moyenne de 200,47 ng/mL avec un délai moyen entre la date du dosage et la date de première prise de 1,64 mois.

Concernant les comorbidités, elles étaient en moyenne de 0,6 par patient. Il est à noter que, 6 patients (40 %) ne présentaient pas de comorbidités et 9 patients (60 %) présentaient une comorbidité (5 patients avaient une leucémie myélomonocytaire chronique, 2 patients avaient un syndrome myélodysplasique, 1 patient avait un néoplasme myéloprolifératif et 1 patient avait une leucémie aigüe myéloïde).

Les prescripteurs étaient de l'ordre de 10 et majoritairement des hématologues (70 % des hématologues, 20 % des internistes et 10% des dermatologues). Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans des CHU (54,5 %), CHG (27,3 %) et CLCC (18,2 %).

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- Le nombre de patients ayant initié le traitement par avapritinib,
- Le nombre de patients étant déjà traité par avapritinib avant la demande d'accès précoce,
- La posologie journalière (25, 50, 100, 200 mg/jour ou « autre »),
- La justification en cas de prescription à une dose inférieure à 200 mg par jour
- Le nombre de patients ayant eu un arrêt définitif du traitement, durée de traitement avant l'arrêt et raisons d'arrêt du traitement.

La posologie de AYVAKYT (avapritinib) était de 200 mg pour respectivement 42,9 % (n = 3) des patients déjà en cours de traitement et 62,5 % (n = 5) des patients qui ont initié le traitement. Pour les 4 patients déjà en cours de traitement ayant une dose envisagée inférieure à 200 mg/j, le prescripteur a justifié ce choix par la survenue d'un événement indésirable. Enfin pour les 3 patients initiant le traitement avec dose envisagée inférieure à 200 mg/j, le prescripteur avait justifié ce choix car les patients présentaient une cytopénie.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Conformément au PUT-RD approuvé, aucune donnée d'efficacité/qualité de vie n'a été collectée dans le cadre de cet accès précoce.

Profil de tolérance

Sur la période analysée (du 20/09/2022 au 13/01/2023), 4 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 2 patients différents. Aucune information sur un arrêt de traitement n'a été portée à la connaissance du laboratoire sur la période de ce rapport.

Sont alors constatés :

- 2 effets indésirables (EI) non graves : une diminution de la numération plaquettaire (EI attendu) et une épistaxis (EI attendu),
- 2 effets indésirables graves : un sepsis pulmonaire (EI inattendu) et une détresse respiratoire (EI attendu).

Enfin, deux EI (diminution de la numération plaquettaire et une épistaxis) ont conduit à une modification de dose. Aucun patient n'a eu d'évolution fatale.

3.2.2 Données issues de PSUR

Le 5^{ème} *Periodic Safety Update Report* (PSUR) de la spécialité AYVAKYT (avapritinib) en date du 09/03/2023 couvre la période du 8 juillet 2022 au 8 janvier 2023.

Le nombre de patients exposés à avapritinib est de l'ordre de 1 262 patients et volontaires dans le cadre du développement clinique. Cumulativement jusqu'au 8 janvier 2023, un total de 650 patients a été exposés à l'avapritinib dans le programme d'accès précoce. Au cours de l'intervalle de déclaration, l'estimation globale post-commercialisation à l'avapritinib était de 222,48 patients-années. En cumulé, depuis le début du développement de l'avapritinib, l'estimation globale post-commercialisation était de 1 444,62 patients-années.

Durant la période couverte par ce cinquième PSUR, 4 938 effets indésirables ont été signalés par des sources spontanées post-commercialisation, dont 723 graves et 4 215 non graves. Aucun signal n'a été en cours, identifié, ou fermé pendant l'intervalle de déclaration du 5^{ème} PSUR.

Le rapport bénéfice/risque d'avapritinib reste favorable.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 21/07/2022¹).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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.

5.2 Absence d'un traitement approprié

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.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

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.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de 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 au moins un traitement systémique, 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.

- La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

AYVAKYT 25, 50, 100 et 200 mg, 21 juin 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr