
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce Post-AMM AYVAKYT®
(Avapritinib)

Rapport n° [2] Période du [21 juillet 2022] au [05 mai 2023]

Introduction

Le 21/07/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM, au Laboratoire Blueprint Medicines (Exploitant : Pharma Blue) pour AYVAKYT® (avapritinib), comprimés pelliculés, 25mg/ 50mg/ 100mg/ 200 mg, encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD), dans l'indication suivante : « L'avapritinib 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, après échec ou intolérance à la midostaurine».

L'avapritinib est un inhibiteur de kinase de type 1. Il a démontré une activité biochimique in vitro sur les mutants PDGFRA D842V et KIT-D816V. Il s'agit d'un inhibiteur puissant et sélectif de la mutation D816V du récepteur KIT, responsable dans près de 95 % des cas de la prolifération des mastocytes et de l'apparition de la mastocytose.

Cette AP post-AMM permet le recueil d'informations relatives notamment aux caractéristiques des patients traités, à l'utilisation et à la pharmacovigilance du médicament. Elle est destinée à favoriser le bon usage du médicament ainsi que l'information des prescripteurs, des pharmaciens mais aussi des patients.

Le résumé ci-dessous présente les données recueillies dans le cadre du PUT-RD chez des patients inclus dans l'accès précoce post-AMM sur la période du 21 juillet 2022 au 5 mai 2023.

1- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

21 patients ont été inclus dans l'accès précoce post-AMM. Les critères d'éligibilités ont été respectés pour tous les patients. Aucune demande d'accès n'a été refusée. Pour 5 patients, une validation médicale du Laboratoire Blueprint Medicines a été demandée. Sur les 21 patients inclus, 7 patients avaient déjà initié AYVAKYT® dans le cadre d'une utilisation dérogatoire et 14 patients ont débuté le traitement dans le cadre de l'Accès Précoce.

Caractéristiques générales des patients

L'âge moyen à l'inclusion était de 63,91 (ET 10.44) ans. La proportion de femmes était de 57,1% contre 42,9% d'hommes et 66,7 % d'entre eux avaient un statut de performance ECOG ≤ 1.

Caractéristiques de la maladie

Le type d'AdvSM le plus fréquent était la mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (52.4%) suivi de la mastocytose systémique agressive (47.6%). Le taux de tryptase sérique était en moyenne de 265.65 (ET 363.96) ng/mL

Caractéristiques des prescripteurs

Au total, 13 centres (86.7 %) ont réalisé une demande d'accès au traitement pour au moins un patient. Concernant la zone géographique des centres, la région Sud-Est (33.3%) de la France était la région la plus représentée, suivie par la région Nord-Est (20%), Sud-Ouest (20%), Ile-de France (13,3%) et Nord-Ouest (13.3%), Les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et les Centres Hospitaliers Généraux (CHG), représentaient respectivement 61.5% et 38.5% des centres actifs. 61.5% des prescripteurs ayant rempli une fiche de demande d'accès étaient des hématologues, 23.1% des internistes et 15.4% des dermatologues.

b. Conditions d'utilisation d'AYVAKYT®

Pour les patients déjà en cours de traitement lors de l'inclusion :

Le délai moyen entre le diagnostic initial et la date de la première prise était de 11.27 (ET 12.75) mois. La dose journalière d'AYVAKYT® envisagée était de 200mg/j pour 3 patients (42.9%), 100mg/j pour 2 patients (28.6%) et 50 mg/j pour 2 patients (28.6%).

Pour les patients qui n'étaient pas en cours de traitement lors de l'inclusion :

Le délai moyen entre le diagnostic initial et la date de la première prise était de 19.67 (ET 18.42) mois. La dose journalière d'AYVAKYT® envisagée était de 200mg/j pour 9 patients (64.3%), 100mg/j pour 4 patients (28.6%) et 50 mg/j pour 1 patient (7.1%).

Traitements antérieurs et comorbidités

En moyenne, le nombre de traitements systémique était de 1.67 (ET 0.73).

Tous les patients inclus avaient été traités par Midostaurine, 5 patients (23.8%) par Cladribine, 2 patients (9.5%) par Hydroxycarbamide, 1 patient (4.8%) par Interféron alpha, 2 patients (9.5%) par Greffe de cellules souches, 2 patients par corticothérapie et 2 patients par chimiothérapie intensive.

Concernant les comorbidités, 6 patients (28.6%) avaient une leucémie myélomonocytaire chronique, 5 patients (23.8%) avaient un syndrome myélodysplasique, 3 patients (14.3%) avaient un néoplasme myéloprolifératif et 1 patient (4.8%) avait une leucémie aigüe myéloïde. Tous les patients présentant une comorbidité avaient une Mastocytose Systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN).

Traitements concomitants et/ou soins de support

Les classes thérapeutiques des traitements concomitants les plus renseignés étaient les antihistaminiques (16.1%) et les antiviraux (16.1%), suivi par les antibiotiques (12.5%), les antalgiques (8.9%), les antihypertenseurs (7.1%), les anxiolytiques (5.4%), les corticoïdes (5.4%), l'hormonothérapie (5.4%), la catégorie autre (5.4%), les diurétiques (3.6%), les hypocholestérolémiants (3.6%), les antifongiques (3.6%), les antidépresseurs (1.8%), les Hormones thyroïdiennes (1.8%), les anti-diabétique (1.8%) et les Antiagrégant plaquettaire (1.8%).

Comparaison avec l'étude PATHFINDER

Les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients traités dans le cadre de l'AP post-AMM étaient comparables à celles observées chez les patients participant à l'étude PATHFINDER (sous-groupe représentant la population d'AMM (200 mg - >1L) dans la population RAC-RE composé de 51 patients) à l'exception du sexe.

Les caractéristiques des 21 patients inclus dans l'AP et des 51 patients de l'étude PATHFINDER étaient respectivement : 42,9 % et 70,6 % des hommes, l'âge médian de 64,7 ans et 69,0 ans, et la moyenne d'IMC de 24 kg/m² et 24,2 kg/m².

Concernant les traitements, 100,0 % des patients en AP post-AMM et 80,4 % des patients du sous-groupe représentant la population d'AMM (200 mg - >1L de l'étude PATHFINDER avaient précédemment été traités par midostaurine respectivement.

Concernant l'AP, la posologie lors de la demande d'accès était de 200 mg pour 42,9% des patients déjà en cours de traitement et 64.3 % des patients qui ont initié le traitement.

Arrêt définitif du traitement

Sur la période couverte par ce rapport aucune fiche d'arrêt de traitement n'a été complétée sur la plateforme malgré les relances auprès des prescripteurs cependant un arrêt de traitement avait été notifié au service de pharmacovigilance et un autre arrêt a été renseigné sur la plateforme juste après le gel de base.

c. Données nationales de pharmacovigilance

Pendant cette période et dans le cadre de cet accès précoce post-AMM, un total de 8 effets indésirables ont été rapportés pour 3 patients :

Effets indésirables non graves (3) :

- Une diminution de la numération plaquettaire : effet indésirable non grave et attendu ayant entraîné une réduction de dose
- Une épistaxis : effet indésirable non grave et attendu ayant entraîné une réduction de dose
- un COVID-19 : effet indésirable non grave et non attendu

Effets indésirables graves (4) :

- Sepsis pulmonaire : effet indésirable grave inattendu
- Détresse respiratoire : effet indésirable grave attendu
- une thrombocytopénie : effet indésirable grave attendu
- une hémorragie cérébrale : effet indésirable grave non attendu

Un effet indésirable « Utilisation hors AMM » a été reporté par erreur. Après enquête, le prescripteur a confirmé que la prescription respectait l'indication validée dans le cadre de l'accès précoce.

Un cas a entraîné une évolution fatale.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié sur la base de l'analyse des données de pharmacovigilance collectées au cours de la période. Aucune modification du profil de sécurité connu d'avapritinib n'a été proposée. Aucun cas de grossesse (confirmé ou suspecté) n'a été signalé.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié sur la base de l'analyse des données internationales de pharmacovigilance durant la période de l'AP.

2- Conclusion

Au cours de la période couverte par ce rapport (21/07/2022 – 05/05/2023), 21 patients éligibles ont été inclus. Sept patients ont été précédemment traités par avapritinib dans le cadre de l'accès dérogatoire et ont poursuivi via l'AP post-AMM.

Le taux de données manquantes était très faible (<1%).

Pour les 21 patients inclus, l'âge médian des patients lors de l'initiation du traitement par avapritinib était de 64,7 ans, le ratio Femme/Homme était de 1,3.

Les données de ce premier rapport de synthèse confirment l'utilisation attendue d'avapritinib, avec une médiane de 2 lignes de traitement systémique antérieur et une posologie correspondant à la posologie initiale recommandée (200 mg) pour respectivement 42,9% des patients déjà en cours de traitement et 64.3 % des patients qui ont initié le traitement.

La majorité des patients éligibles ont reçu une ou plusieurs lignes de traitements systémiques antérieurs avec une moyenne de 1.67 lignes. Tous les patients éligibles ont reçu midostaurine et tous les patients ont reçu un traitement concomitant et/ou un soin de support.

. Suite au renouvellement de l'accès précoce en date du 29 juin 2023, aucune modification du PUT n'est demandée.