
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [QINLOCK® - Ripretinib]

Rapport n° 1 Période du 18/02/2022 au 18/09/2022

1- Introduction

Le 18/02/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), Insérer cette phrase pour un accès précoce pré AMM uniquement pour le médicament QINLOCK®, Ripretinib, comprimé de 50 mg dans l'indication : traitement des patients adultes atteints de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée qui ont été précédemment traités avec au moins trois inhibiteurs de tyrosine kinase, dont l'imatinib.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 11/04/2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 18/11/2021.

2- Données recueillies

Les données présentées ci-dessous sont celles collectées pendant la période couverte par ce rapport (du 18 février 2022 au 18 septembre 2022). S'agissant du premier rapport, les données cumulées sont les mêmes que celles sur la période.

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Nombre de patients inclus	Nombre de patients exposés
70	68

Sur la période couverte par ce rapport :

- Un patient est décédé avant son exposition au QINLOCK®
- Un patient inclus n'avait pas encore été exposé au QINLOCK®.

Caractéristiques générales des patients

	Age (n=70)	Taille (cm) (n=60)*	Poids (kg) (n=62)**
Mean	65	168,6	68,9
Median	67	169	65
Min	24	148	40
Max	92	185	120

* Pour 10 patients, l'information n'a pas été rapportée par le médecin

** Pour 8 patients, l'information n'a pas été rapportée par le médecin

Genre	Proportion %(n=70)
Homme	63% (44)
Femme	37% (26)

Caractéristiques de la maladie

Mutations	Exon 9	Exon 11	Exon 13	Exon 11 and 13	Exon 11 and 17	Exon 11, 13 and 17	Exon 11 and wild type PDGRFR A	Other	Unknown
Number of patients (n=70)	11	39	2	4	4	1	2	2	5
Proportion (%)	15,7%	55,7%	2,9%	5,7%	5,7%	1,4%	2,9%	2,9%	7,1%

Sur les soixante-dix (70) patients inclus, 55,7% d'entre eux présentaient une mutation de l'exon 11.

Sur les soixante-dix (70) patients inclus, soixante-six (66) patients présentaient les critères d'inclusion. Parmi ces soixante-six (66) patients six (6) patients n'avaient pas reçu de 3^{ème} ligne de traitement.

Sur les soixante-dix (70) patients inclus, quatre (4) patients ne répondaient pas aux critères d'éligibilité car ils n'avaient pas reçu trois (3) traitements antérieurs avec des inhibiteurs de kinases, dont l'imatinib, puis le sunitinib et le regorafenib, et l'intolérance n'avait pas été documentée. Auparavant, ces patients disposaient des ATU nominatives. Ils ont été inclus dans l'accès précoce post-commercialisation pour garantir la continuité du traitement.

Caractéristiques des prescripteurs

Le traitement a été prescrit par quarante-cinq (45) médecins spécialistes en oncologie, hépato-gastro-entérologie et gastro-entérologie.

Localisation	Nombre de patients
APHM Hôpital de la Timone (Marseille)	4
Centre François Baclesse (Caen)	1
Centre Hospitalier de Bastia (Bastia)	1
Centre Hospitalier Bretagne Atlantique (Vannes)	1
Centre Hospitalier de Quimper (Quimper)	1
Centre Hospitalier René Dubos (Pontoise)	1
Centre Hospitalier de Troyes (Troyes)	1
Centre Hospitalier Régional d'Orléans (Orléans)	1
Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon-IRFC (Besançon)	1
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens (Amiens)	1
Centre Hospitalier Universitaire de Brest (Brest)	1
Centre Hospitalier Universitaire de Clermont Ferrand (Clermont-Ferrand)	3
Centre Hospitalier Universitaire de Dijon (Dijon)	1
Centre Hospitalier Universitaire de Lyon (Lyon)	2
Centre Hospitalier Universitaire de Nice (Nice)	2
Centre Hospitalier Universitaire de Tours (Tours)	2
Centre Léon Bérard (Lyon)	10
Centre Oscar Lambert (Lille)	1
Centre de Lutte Contre le Cancer de Nouvelle Aquitaine, Institut Bergonié (Bordeaux)	10
Centre de Lutte Contre le Cancer de Rennes (Rennes)	1
Clinique Claude Bernard (Albi)	1
Clinique Kuindo Magnin (Nouméa)	1
Groupe Hospitalier Diaconesse Croix St Simon (Paris)	1
Groupe Hospitalier Paris St Joseph (Paris)	1
Hôpital Emile Muller (Mulhouse)	1
Hôpital Franco-Britannique (Levallois-Perret)	1

Hôpital Jacques Monod (Le Havre)	1
Hôpital privé Pays de Savoie (Annemasse)	2
Institut du Cancer de Montpellier Val d'Aurelle (Montpellier)	1
Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin (Angers)	1
Institut de Cancérologie de L'Ouest (Saint Herblain)	1
Institut de Cancérologie de Strasbourg	2
Institut du cancer Avignon-Provence Sainte Catherine (Avignon)	1
Institut Gustave Roussy (Villejuif)	2
Institut Paoli-Calmettes (Marseille)	2
Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (Toulouse)	5

b. Conditions d'utilisation du médicament

Dans le cadre de l'accès précoce post-commercialisation, les patients se voyaient prescrire le ripretinib après avoir reçu trois (3) traitements antérieurs avec des inhibiteurs de kinases, dont l'imatinib, puis le sunitinib et le regorafenib, ou si une l'intolérance à l'un de ces traitements avait été documentée.

La dose recommandée est de 150 mg de ripretinib (trois comprimés de 50 mg) pris une fois par jour à la même heure chaque jour avec ou sans nourriture

Parmi les soixante-huit (68) patients traités, deux (2) patients ont été récemment traités avec 150 mg de ripretinib deux fois par jour et quatre (4) patients ont reçu une dose de 100 mg de ripretinib une fois par jour.

Au cours de la période rapportée, un (1) patient a reçu un comprimé de QINLOCK® à 50 mg un jour sur deux, dû à une intolérance du traitement.

c. Données d'efficacité

Il n'y a pas de formulaire de suivi dans le PUT-RD, ainsi aucune donnée sur l'efficacité n'a été recueillie.

d. Données de qualité de vie

Non applicable (pas de questionnaire de qualité de vie dans le PUT-RD).

e. Données nationales de pharmacovigilance

- Au total, dix (10) cas ont été notifiés en France dans le cadre de l'accès précoce pendant la période couverte par ce rapport. Sur ces dix (10) cas, un (1) cas d'évolution fatale a été reçu.

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
10	3	1

- Au cours de la période couverte par ce rapport vingt-deux (22) effets indésirables ont été rapportés.
Parmi ces effets indésirables, dix-sept (17) non-graves dont treize (13) effets indésirables inattendus ont été rapportés.
Cinq (5) effets indésirables graves ont été rapportés dont quatre (4) étaient inattendus.

Les termes préférentiels associés à ces effets indésirables graves sont : obstruction intestinale, perforation de l'intestin grêle, décès, progression de la maladie et l'hypertension.

- Un (1) patient a présenté des effets indésirables ayant entraîné une réduction de dose puis un arrêt définitif.
- Huit (8) patients ont présenté des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement. Sept (7) de ces huit (8) patients ont été arrêtés pour cause de progression de la maladie.
- Un (1) cas d'évolution fatale a été rapporté sur la période couverte par le rapport.
- Nombre de situations particulières rapportés avec ou sans EI : aucun cas d'utilisation hors AMM ou autre situation spéciale n'a été signalé pendant la période de référence pour les patients inclus dans le programme français d'accès précoce.

3- Conclusion

Depuis le 18 février 2022, soixante-dix patients ont été inclus et soixante-huit ont été traités dans le cadre de l'accès précoce post-autorisation de mise sur le marché en France. Trente-neuf patients étaient atteints d'une mutation de l'exon 11, onze patients de l'exon 9 et deux patients de l'exon 13. Neuf patients étaient atteints de mutations sur deux exons et deux patients étaient atteints de mutations sur l'exon 11 et présentaient un gène PDGFRA de type sauvage. Cinq patients présentaient un profil mutationnel inconnu et deux patients disposaient de mutations autres.

Au cours de la période considérée, trois patients ont interrompu le traitement par QINLOCK® en raison d'effets indésirables grave. Sept patients ont arrêté le traitement en raison de la progression de la maladie

Dix cas de pharmacovigilance ont été rapportés sur la période et au total, vingt-deux effets indésirables, ont été rapportés. Un cas d'évolution fatale a été rapporté.

Concernant les données internationales, depuis la date de référence internationale du développement (15 mai 2021) jusqu'à la date limite de collecte des données du PBRER n°03 (14 mai 2022), un total de 975 sujets a reçu le médicament à l'étude dans les essais cliniques du ripretinib.

Depuis l'approbation de QINLOCK® le 15 mai 2020 aux Etats Unis, l'exposition cumulée des patients au ripretinib dans le cadre post-autorisation, via tous les canaux de distribution dans le monde, est estimée à 2 056 patients.

Le DSUR n°7, couvrant la même période, présente, à la date limite de ce DSUR, un nombre cumulé de patients exposés au ripretinib dans les études menées en Chine de 93 patients. 55 patients supplémentaires ont reçu du ripretinib de manière cumulative dans le cadre du Compassionate Use Program (CUP) des États-Unis.

Au cours de la période couverte par le PBRER et le DSUR, aucun signal n'a été nouvellement identifié, clos, sous surveillance ou en attente d'évaluation. Il n'y a pas eu de changement significatif dans la connaissance des risques ou des bénéfices du ripretinib ; par conséquent, la balance bénéfices-risques reste favorable.

Sur la base de ces informations, aucune modification du SmPC/PIL, du RMP ou du PUT-RD n'est donc actuellement considérée comme nécessaire.