



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 9 MARS 2022

*riprétinib*  
QINLOCK 50 mg, comprimé

Première évaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des GIST en 4<sup>ème</sup> ligne de traitement chez l'adulte.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations nationales et internationales (Thésaurus national de cancérologie digestive, ESMO et NCCN), le traitement standard des GIST non résecables ou métastatiques repose sur l'imatinib (GLIVEC), le traitement de référence de première ligne. La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. En cas de progression de la maladie suite à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib, le traitement de deuxième ligne est le sunitinib (SUTENT) et en troisième ligne, le régorafénib (STIVARGA). A ce jour, aucun standard de traitement n'est recommandé en 4<sup>ème</sup> ligne et plus.

### **Place du médicament**

QINLOCK (ripréтинib) est le seul traitement de 4<sup>ème</sup> ligne et plus disposant d'une AMM et dont l'intérêt est établi chez les patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib.

Il s'agit d'un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs proto-oncogènes KIT et de la kinase PDGFRA, y compris les mutations sauvages.

<b>Motif de l'examen</b>	Inscription
<b>Indication concernée</b>	QINLOCK (ripréтинib) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la tyrosine kinase, dont l'imatinib.
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité du ripréтинib 150 mg/j par rapport au placebo en termes de survie sans progression (27,6 semaines (IC95% [20,0 ; 29,9]) avec le ripréтинib et 4,1 semaines (IC95% [4,0 ; 7,3]) avec le placebo, HR = 0,15 ; IC95% [0,09 ; 0,25]) dans une étude de bonne qualité méthodologique (contrôlée randomisée en double aveugle),</li> <li>- du profil de tolérance favorable du ripréтинib et,</li> <li>- du besoin médical non couvert en 4<sup>ème</sup> ligne et plus,</li> </ul> <p>Mais tenant compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de démonstration formelle en termes d'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie du fait de l'arrêt de la séquence hiérarchique en amont,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que QINLOCK (ripréтинib) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (<b>ASMR III</b>) dans la prise en charge des GIST non résécables ou métastatiques, en 4<sup>ème</sup> ligne de traitement. Elle souligne l'effort de développement clinique mis en place pour l'évaluation du bénéfice clinique dans cette maladie rare et à ce stade d'évolution.</p>
<b>ISP</b>	QINLOCK (ripréтинib) <b>est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	QINLOCK (ripréтинib) est le seul traitement de 4 <sup>ème</sup> ligne et plus disposant d'une AMM dont l'intérêt est établi chez les patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la tyrosine kinase, dont l'imatinib. Il s'agit d'un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs proto-oncogènes KIT et de la kinase PDGFRA, y compris les mutations sauvages.
<b>Population cible</b>	La population cible des patients adultes atteints de GIST au stade avancé et éligibles à une 4 <sup>ème</sup> ligne de traitement ou plus serait comprise entre 160 et 200 patients en France.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité QINLOCK (ripréтинib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication AMM : « traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib ». Cette spécialité a obtenu une AMM européenne par procédure centralisée le 18/11/2021.

Le ripréтинib a le statut de médicament orphelin depuis le 12/10/2017 et est disponible en France, selon la procédure d'ATU nominative depuis octobre 2019 dans le traitement des « tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) **inopérables ou métastatiques**, chez les patients ayant déjà reçu au moins trois lignes de traitement par ITK (inhibiteurs de tyrosine kinase, dont l'imatinib) ». A compter de septembre 2021, 88 patients ont bénéficié du ripréтинib. Une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM a été déposée le 16/12/2021 et est en cours d'évaluation par la HAS.

QINLOCK (ripréтинib) est le premier médicament indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) avancées, chez des patients ayant déjà reçu au moins trois inhibiteurs de tyrosine kinase, dont l'imatinib (4<sup>ème</sup> intention ou plus). Il s'agit d'un nouvel inhibiteur de tyrosine kinase ciblant les récepteurs proto-oncogènes KIT et la kinase PDGFRA (*platelet derived growth factor receptor alpha*). Il bloque leur conformation active, y compris leurs mutations de type sauvage, primaires et secondaires. Le ripréтинib inhibe également d'autres kinases in vitro, telles que PDGFRB, TIE2, VEGFR2 et BRAF.

## 02 INDICATION

---

« QINLOCK (ripréтинib) est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib ».

## 03 POSOLOGIE

---

« QINLOCK doit être prescrit par des médecins expérimentés dans l'administration d'agents anticancéreux.

La dose recommandée est de 150 mg de ripréтинib (trois comprimés de 50 mg) pris une fois par jour à la même heure chaque jour, au cours ou en dehors des repas.

[...] Le traitement par QINLOCK doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Des interruptions de traitement ou des réductions de dose peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles. La dose réduite recommandée en cas d'effets indésirables est de 100 mg prise par voie orale une fois par jour.

Le RCP précise (cf. tableau 1 : ajustements posologiques recommandés en cas d'effets indésirables) les situations cliniques nécessitant l'ajustement posologique voir l'arrêt du traitement : survenue d'un syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPES), d'une hypertension, d'un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche, d'une arthralgie ou d'une myalgie, ou d'autres effets indésirables de grade 3 ou 4).

QINLOCK sera définitivement arrêté chez les patients qui ne tolèrent pas la dose de 100 mg par voie orale une fois par jour.

Populations spécifiques

- Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale sévère [clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 30 ml/min], les

données cliniques disponibles sont limitées. Aucune dose recommandée de QINLOCK n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

- Insuffisance hépatique : aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Aucune dose recommandée de QINLOCK n'a été établie chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Une surveillance étroite de la sécurité globale est recommandée chez ces patients. » Cf. RCP

## 04 BESOIN MEDICAL<sup>1</sup>

---

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif ; elles dérivent des cellules interstitielles de Cajal<sup>2</sup>. Les cellules des GIST sont caractérisées par la mutation très fréquente de l'oncogène c-kit (codant pour le récepteur membranaire CD117). **Plus rarement, il s'agit d'une mutation du gène codant le récepteur PDGFRA (*platelet derived growth factor receptor alpha*)**. Dans les deux cas, la mutation entraîne une activation excessive des récepteurs membranaires CD117 ou PDGFRA responsables de la transformation maligne.

Les GIST sont rares (incidence annuelle estimée à 15 cas/million d'habitants) et représentent entre 1 et 3% de tous les cancers gastro-intestinaux, mais constituent les tumeurs mésoenchymateuses gastro-intestinales les plus fréquentes. Elles touchent principalement l'estomac (50-60 %) et l'intestin grêle (30-35 %), et plus rarement le côlon et le rectum (5 % des GIST primaires), et enfin l'œsophage (< 1 %).

L'âge médian de diagnostic est de 60 ans, et le *sex-ratio* est d'environ 1/1.

Le potentiel malin des GIST varie de petites lésions bénignes au sarcome malin agressif. Environ 40% des GIST localisées au moment de leur détection vont produire des métastases ; 10 à 20% des GIST sont métastatiques d'emblée au moment de leur détection. Les métastases sont principalement intra-abdominales, péritonéales et hépatiques. Elles peuvent entraîner une gêne ou des douleurs abdominales, des saignements, une obstruction intestinale. Ces tumeurs engagent le pronostic vital.

Les principaux facteurs influençant le pronostic des GIST sont l'âge, la taille de la tumeur, l'index mitotique, la localisation de la tumeur. Il est utile aussi de distinguer les GIST résécables, des GIST non résécables et/ou métastatiques<sup>3</sup> ; l'ablation chirurgicale complète de la tumeur (= résection R0) demeurant à ce jour le meilleur critère pronostique.

Selon les recommandations nationales et internationales (Thésaurus national de cancérologie digestive<sup>1</sup>, ESMO et NCCN), le traitement standard des GIST non métastatiques localisées est l'excision complète des lésions par chirurgie. En cas de GIST non résécable ou métastatique, l'imatinib (GLIVEC) est le traitement de référence en première ligne. La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. Les trois effets indésirables les plus fréquents sont les œdèmes, l'asthénie, et les troubles digestifs. Le traitement de deuxième ligne en cas de progression de la maladie suite à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib est le sunitinib (SUTENT). En troisième ligne, le régorafénib (STIVARGA) est le traitement standard en cas d'échec de l'imatinib et du sunitinib. Son efficacité par rapport au placebo a été démontrée en termes de survie sans progression chez des patients ayant un score ECOG de 0 ou 1, au prix d'une toxicité importante. En revanche, le schéma de l'étude n'a pas permis d'évaluer l'efficacité du régorafénib en termes de survie globale et chez les patients ayant un score ECOG > 1<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Thésaurus National de cancérologie digestive. Chapitre 12 : tumeurs gastro-intestinales (GIST). Version du 25/01/2021.

<sup>2</sup> Ces cellules interviennent dans la motricité digestive.

<sup>3</sup> Liu X. et al. Prognostic factors of primary gastrointestinal stromal tumors: a cohort study based on high-volume centers. Chin J Cancer Res. 2018 ;30(1):61-71

<sup>4</sup> Cf. Avis de la commission de la transparence rendu pour STIVARGA 40 mg, comprimé pelliculé le 7 octobre 2015 dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques ayant progressé lors d'un traitement antérieur par imatinib et sunitinib ou en cas d'intolérance à ces traitements. »

En cas de GIST non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA), AYVAKYT (avapritinib), inhibiteur de kinase de type 1, peut être utilisé en 1<sup>ère</sup> intention<sup>5</sup>.

**Le besoin médical est actuellement non couvert chez les patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, en échec ou intolérants aux inhibiteurs de tyrosine kinase actuellement disponibles, dont l'imatinib. Il existe donc un besoin médical à disposer de traitements améliorant la survie globale des patients tout en maintenant leur qualité de vie.**

## 05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de QINLOCK (ripretinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique indiquées dans le traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de tyrosine kinase, dont l'imatinib, sunitinib et régorafénib, donc en 4<sup>ème</sup> intention ou plus.

### 05.1 Médicaments

**Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans cette indication.**

A titre indicatif, les traitements actuellement disponibles ne se situant pas au même stade de la stratégie que QINLOCK (ripretinib), à savoir en 4<sup>ème</sup> intention ou plus, ne sont pas des comparateurs cliniquement pertinents.

Pour rappel, ces traitements sont :

- GLIVEC (imatinib et génériques), SUTENT (sunitinib et génériques) et STIVARGA (régorafénib) indiquées respectivement en 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> intention.
- AYVAKIT (avapritinib) indiqué en 1<sup>ère</sup> intention uniquement chez les patients adultes atteints de GIST non résécables ou métastatiques **porteuses de la mutation D842V** du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

#### ► Conclusion

**Hormis les soins de support, Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à QINLOCK (ripretinib) dans l'indication évaluée.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité QINLOCK (ripréтинib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 15/05/2020 avec un libellé superposable à celui validé en Europe :

« QINLOCK est un inhibiteur de tyrosine kinase indiqué pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) au stade avancé chez l'adulte après traitement par au moins 3 inhibiteurs de tyrosine kinase incluant l'imatinib ».

### ► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours d'évaluation	
Allemagne	En cours d'évaluation	
Pays-Bas	En cours d'évaluation	
Belgique	En cours d'évaluation	
Espagne	En cours d'évaluation	
Italie	En cours d'évaluation	

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de QINLOCK (ripréтинib) repose principalement sur une étude clinique contrôlée versus placebo de phase III (INVICTUS), randomisée en double aveugle, multicentrique. Son objectif principal était de démontrer l'efficacité du ripréтинib chez 129 patients atteints de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) localement avancée ou métastatique et ayant reçu au préalable au moins trois lignes de traitement anticancéreux à base d'inhibiteurs de tyrosine kinase. Le laboratoire a également fourni les données provenant du suivi des patients (phase non comparative de l'étude) après 9 et 19 mois.

Par ailleurs les données suivantes ne sont pas détaillées compte tenu de la méthodologie (résultats exploratoires) :

- analyse chez les patients du groupe placebo ayant ensuite reçu du ripréтинib (cross-over) selon une analyse en sous-groupe post-hoc et non comparative ;
- analyse en sous-groupe de l'efficacité selon les mutations observées ; analyse dans le sous-groupe de l'efficacité chez les patients ayant reçu le ripréтинib à la dose de 300 mg/jour (posologie non validée par l'AMM).

## 07.1 Efficacité

### 7.1.1 Etude INVICTUS

<b>Référence</b>	<b>Blay JY et al. Riprétinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020; 21: 923–34</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT03353753 Etude DCC-2618-03-001 (INVICTUS)
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité en termes d'efficacité de QINLOCK (riprétinib), par rapport au placebo, chez des patients adultes atteints de tumeurs gastro-intestinale (GIST), localement avancée ou métastatique, qui avaient reçu précédemment au moins trois inhibiteurs de tyrosine kinase dont imatinib, sunitinib et regorafenib, ou ne les avaient pas tolérés.
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase III, de supériorité comparative versus placebo, randomisée, double-aveugle, groupes parallèles, multicentrique. La randomisation a été stratifiée selon le nombre de lignes de traitement antérieures (3 versus ≥ 4) et selon le statut de performance ECOG ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ) (0 versus 1 ou 2).
<b>Date et durée de l'étude</b>	Dates de recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus - dernier patient inclus) : 27/02/2018 – 16/11/2018 <b>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 31/05/2019</b> Etude conduite dans 12 pays dans 29 centres (dont 2 en France ayant inclus 10 patients).
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- patients ≥ 18 ans</li> <li>- diagnostic histologique de GIST avec au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST modifiés (version 1.1) (<i>response evaluation criteria in solid tumors</i>)</li> <li>- présence d'au moins une lésion mesurable d'après les critères RECIST modifiés version 1.1 (lésions non nodulaires ≥ 1,0 cm dans l'axe de la longueur ou ≥ au double de l'épaisseur de la paroi dans l'axe de la longueur) dans les 21 jours précédant l'administration de la première dose de traitement à l'étude</li> <li>- progression de la maladie ou intolérance à un précédent traitement par imatinib, sunitinib et régorafénib</li> <li>- score ECOG de 0 à 2</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- femme enceinte ou allaitante</li> <li>- antécédent de tumeurs malignes ou tout traitement pouvant interférer avec l'efficacité et la tolérance du riprétinib</li> <li>- patients ayant des métastases cérébrales actives</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Abbreviations: BID = twice daily; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; QD = once daily Randomization was stratified based on prior lines of therapy (3 vs &gt; 3) and ECOG (0 vs 1 or 2) per protocol.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	A l'inclusion, les patients ont été randomisés en deux groupes (ratio d'allocation 2 :1) comme suit :  <u>Groupe riprétinib</u> : 150 mg/jour <sup>6</sup> (3 comprimés de 50 mg) de riprétinib en une prise par jour pendant 28 jours, <b>associé aux soins de support</b> <u>Groupe placebo</u> : placebo <b>associé aux soins de support</b>

<sup>6</sup> La dose de 150 mg/j est basée sur les résultats d'une étude de recherche de dose DCC-2618-01-001.

	<p>Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie évaluée d'après les critères RECIST modifiés (version 1.1).</p> <p>A la survenue d'une progression de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les patients traités par riprétinib ont pu : <ul style="list-style-type: none"> <li>o poursuivre le riprétinib à la même dose (150 mg/jour)</li> <li>o doubler la dose (150 mg 2 fois/jour)</li> </ul> </li> <li>- les patients traités par placebo ont pu : <ul style="list-style-type: none"> <li>o « switcher » et recevoir du riprétinib (150 mg/jour). A la survenue d'une progression de la maladie, les patients pouvaient poursuivre le traitement par riprétinib à la même dose, doubler cette dose (150 mg x 2 fois/jour) ou arrêter le riprétinib.</li> <li>o arrêter l'étude.</li> </ul> </li> </ul> <p>Les interruptions de traitement et les réductions de dose étaient autorisées à la discrétion de l'investigateur.</p> <p>Pendant la phase en double-aveugle, la dose pouvait être réduite une première fois à 100 mg/jour, puis une seconde fois à 50 mg/jour. Les patients nécessitant une réduction de dose supplémentaire ont été exclus de l'étude.</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><u>Survie sans progression (SSP ou PFS)</u> définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'un événement marqueur de progression (selon les critères mRECIST 1.1.) ou du décès <b>évaluée radiologiquement de manière indépendante, centralisée et en aveugle.</b></p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><u>Critères de jugement secondaires analysés avec gestion du risque alpha (hiérarchisation ou par ajustement du risque alpha) :</u></p> <p>Les différents tests ont été réalisés avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et dans l'ordre suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pourcentage de réponse globale (ORR, réponse complète ou partielle confirmée et évaluée de manière indépendante, en aveugle et centralisée)</li> <li>- survie globale (OS, <i>overall survival</i>), définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause</li> <li>- qualité de vie déterminée par les changements entre la valeur à l'inclusion et le premier jour du cycle 2 selon les items du questionnaire EORTC-QLQ-C30<sup>7</sup> (<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30</i>), avec un niveau de significativité fixé à 0,025 pour chacune des dimensions explorées.</li> </ul> <p><b>Si le p d'un test est non significatif (risque alpha = 0,05), alors les analyses suivantes sont exploratoires.</b></p> <p><u>Les autres critères secondaires tous exploratoires, ont été :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la survie sans progression évaluée par l'investigateur</li> <li>- le délai de progression (TTP, <i>time to progression</i>, défini par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue de la première progression de la maladie, documentée par un examen radiologique indépendant)</li> <li>- le délai de meilleure réponse au traitement</li> <li>- la tolérance</li> <li>- les autres évaluations de la qualité de vie : l'évaluation de la qualité de vie pré-spécifiée dans le protocole a été réalisée le 1<sup>er</sup> jour du cycle 1 de traitement au 15<sup>ème</sup> jour du cycle 1, le 1<sup>er</sup> jour de chaque cycle de traitement suivant et à la fin du traitement par le questionnaire <u>EORTC QLQ-C30</u> (<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30-item</i>, questions relatives à la capacité physique et fonctionnelle seulement) et du questionnaire <u>EQ-5D-5L</u><sup>8</sup>, une échelle de qualité de vie européenne qui se</li> </ul>

<sup>7</sup> L'échelle de qualité de vie EORTC QLQ-C30 est constituée de 30 items évaluant 5 composantes fonctionnelles du patient (activité physique, émotionnelle, fonctionnement personnel, cognitive et sociale), 3 échelles symptomatiques (fatigue, nausée et vomissements, douleur), une échelle de qualité de vie et 6 items uniques (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières). L'échelle est cotée de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

<sup>8</sup> Le questionnaire EQ-5D comprend les 5 dimensions suivantes : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs/gêne et anxiété/dépression. Chaque dimension a cinq niveaux de réponse (aucun problème, problèmes légers,

	<p>présente de la manière suivante : une première partie avec les questions dit « système descriptif EQ-5D », complétée par une échelle visuelle analogique (EVA), dénommée « EQ-5D VAS ». Elle consiste en une ligne de 20 cm, graduée de 0 à 100, où le patient doit indiquer comment il évalue son état de santé actuel, 0 étant le pire état possible et 100 le meilleur. Concernant le questionnaire EORTC QLQ-C30, le score de capacité physique correspondait à la capacité d'avoir des activités comme porter un sac lourd, marcher longtemps et l'aide nécessaire éventuelle pour les tâches quotidiennes (faire sa toilette, prendre ses repas...). Le score de capacité fonctionnelle était évalué par des questions relatives aux activités quotidiennes de loisirs et de hobby. Chaque question était notée de 1 à 4 par le patient (1 : pas du tout, 4 : tout à fait). Les patients ont rapporté leur santé globale sur l'échelle visuelle analogique (EQ-VAS). Les 3 scores ont été convertis en une valeur comprise entre 0 et 100.</p>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Un effectif de 120 patients (ripréтинib, n=80 ; placebo, n=40) a été considéré afin d'avoir une puissance suffisante pour évaluer l'efficacité et une taille suffisante pour évaluer la tolérance en considérant un taux de sortie d'essai de 15%.</p> <p>Cette taille d'échantillon permettait d'avoir une puissance de 90% pour détecter une différence de survie sans progression (PFS) entre ripréтинib et placebo en tenant compte des hypothèses suivantes : PFS médiane de 4,5 mois sous ripréтинib et de 1 mois sous placebo, durée totale de suivi de 15 mois, niveau de significativité bilatéral de 0,05</p> <p>Cette taille d'échantillon permettait également d'avoir une puissance de 80% pour détecter une différence de 20% du taux de réponse objective en prenant l'hypothèse d'une valeur de 22% sous ripréтинib et 2% sous placebo.</p> <p>De plus, un effectif minimum de 80 patients sous ripréтинib permettait une puissance adéquate pour détecter un effet indésirable rare, avec une probabilité de 95% de mettre en évidence au moins un événement parmi ceux survenant chez 4% des patients ou plus.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>Les résultats des critères de jugement ont été analysés uniquement pendant la période en double aveugle, <b>à l'exception de la survie globale également analysée pendant la période en ouvert.</b></p> <p>Les critères basés sur le délai d'apparition d'un événement (survie sans progression, survie globale, délai de progression, délai de meilleure réponse) ont été évalués par la méthode de Kaplan-Meier et associés à un intervalle de confiance bilatéral à 95 %. Un test du logrank stratifié bilatéral (niveau de significativité de 0,05) a été utilisé pour mesurer la différence entre les différents traitements.</p> <p>Les hazard ratios (HR) ont été obtenus à partir d'un modèle de régression de Cox. Les intervalles de confiance à 95 % ont été obtenus par la méthode de Wald.</p> <p>Le pourcentage de réponse globale a été mesuré par un test exact de Fisher bilatéral non stratifié (niveau de significativité de 0,05) afin d'évaluer la différence entre les différents traitements. L'intervalle de confiance à 95% a été calculé par la méthode de Newcombe.</p> <p>Des analyses statistiques descriptives ont été utilisées pour les données de tolérance et de qualité de vie. Pour l'EVA (EQ-VAS), un test t a été réalisé entre les 2 groupes ripréтинib et placebo afin de mesurer les changements de scores entre l'état basal et le 1<sup>er</sup> jour du cycle 2. Pour les questions du questionnaire EORTC QLQ-C30, des modèles d'analyse de covariance ont été élaborés pour évaluer les changements de l'état basal au 1<sup>er</sup> jour du cycle 2.</p> <p>Les critères fixes ont été le traitement, le score de performance ECOG à l'état basal, et le nombre de traitements antérieurs.</p> <p>Si les données à l'inclusion ou au 1<sup>er</sup> jour du cycle 2 étaient manquantes, le patient était exclu de l'analyse.</p>

problèmes modérés, problèmes sévères et incapacité). Un état de santé unique est ensuite obtenu à partir des réponses du questionnaire. La moyenne des états de santé obtenus permet ainsi de définir l'évolution de l'utilité au cours du temps sur une échelle de 0 (la pire utilité possible) à 1 (la meilleure utilité possible). En complément, le questionnaire EQ-5D inclus une évaluation de la qualité de vie par une échelle visuelle analogique, où les patients peuvent donner un score d'état de santé (VAS EQ) et de fatigue (EQ VAS Fatigue) perçu sur une échelle de 0 (le pire état possible) à 100 (le meilleur état possible).

Les analyses en sous-groupes de la survie sans progression ont été pré-spécifiées dans le plan d'analyse statistique. Dans chaque sous-groupe, le HR était obtenu à partir du modèle de régression de Cox avec le traitement et l'IC à 95% comme critères fixes.

Les analyses en sous-groupes de la survie globale dans la population ayant changé de traitement (placebo puis riprétinib) ont été des analyses post-hoc.

Les courbes de survie et la médiane de survie globale des sous-groupes ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier.

#### Populations d'analyse :

L'analyse des résultats a été faite dans la population en intention de traiter (ITT), définie comme l'ensemble des patients randomisés.

La population *per protocole* PP a été définie comme l'ensemble des patients randomisés sans déviations importantes au protocole susceptibles de compromettre l'évaluation de l'efficacité ou de la tolérance :

- déviations par rapport aux critères pré-spécifiés d'inclusion/d'exclusion
- patient ayant reçu le mauvais traitement
- patient ayant reçu une dose incorrecte
- patient ayant reçu des traitements non autorisés

La population de tolérance a été définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

#### Principaux amendements au protocole

- amendement 1 (07/11/2017) : principal critère secondaire de délai de progression (TTP) remplacé par pourcentage de réponse objective, ajustement des critères d'exclusion, du nombre de patients requis, ajout de tests/examens (échocardiographie, fonction thyroïdienne, examen ophtalmologique).
- amendement 2 (01/03/2018) : ajustement des critères d'inclusion et d'exclusion, possibilité d'augmentation des doses à mi-cycle.
- **amendement 3 (22/03/2018) : possibilité d'inclure des patients avec une GIST de type sauvage pour KIT ou PDGFRA, ajustement des traitements à éviter ou à prendre avec précautions.**
- amendement 4 (27/08/2018) : modification des critères d'inclusion
- amendement 5 (30/10/2018) : modification de la méthodologie d'analyse statistique.

## Résultats :

### ► Effectifs

Parmi les 154 patients éligibles à l'étude, 129 ont été inclus et randomisés en deux groupes : 85 dans le groupe riprétinib et 44 dans le groupe placebo sachant qu'un patient n'a pas été traité par placebo. Au total, 6 déviations majeures au protocole ont été recensées chez 4 patients du groupe riprétinib et deux du groupe placebo.

Période en double aveugle (c'est-à-dire avant mise en évidence d'une progression de la maladie)

Au total, 30 (23,4 %) patients ont interrompu prématurément le traitement : 17 patients (20 %) dans le groupe riprétinib et 13 (30,2 %) patients dans le groupe placebo. Les motifs d'interruption les plus fréquents ont été :

- signes de progression clinique : 4 (3,1 %) dans le groupe riprétinib et 3 (2,3 %) dans le groupe placebo ;
- effets indésirables : 3 (2,3 %) dans le groupe riprétinib et 2 (1,6 %) dans le groupe placebo ;
- décès : 3 (2,3 %) dans le groupe riprétinib et 4 (3,1%) dans le groupe placebo.

Un total de 29 (22,5 %) patients a arrêté définitivement l'étude : 15 (17,6 %) dans le groupe riprétinib et 14 (31,8 %) dans le groupe placebo, le plus fréquemment pour décès (12 patients (14,1 %) dans le groupe riprétinib et 13 (29,5 %) dans le groupe placebo).

#### Période ouverte de suivi de l'étude

Parmi les 71 (55 %) patients ayant eu une progression de la maladie ayant débuté la phase ouverte de suivi de l'étude :

- 42 sur 125 patients du groupe riprétinib (49,4 %) ont débuté ce suivi ; parmi eux, 11 sans modification de dose et 31 avec augmentation de dose (150 mg x2/j). A la date de cut off, 10 poursuivaient le suivi ;
- 29 patients sur 44 du groupe placebo (67,4 %) ont débuté ce suivi et ont tous reçu le riprétinib ; parmi eux, 10 à la dose de 150 mg/j et 10 à la dose de 150 mg x2/j de riprétinib. A la date d'analyse, 11 poursuivaient le suivi.

Figure 1. Effectifs des patients de l'étude INVICTUS

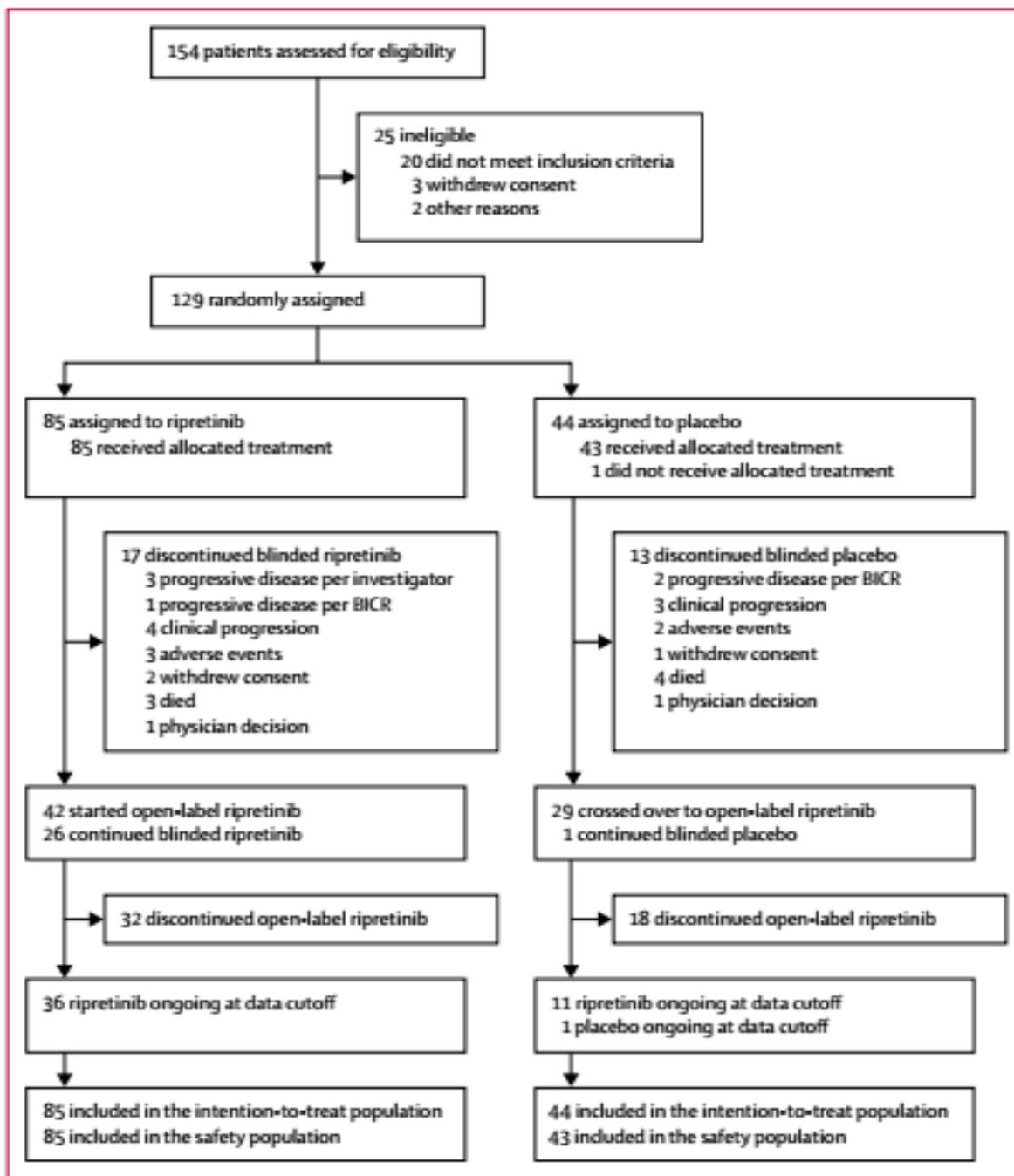


Figure 1: Trial profile

Data reported as of the cutoff date for the primary completion date (May 31, 2019) are shown. BICR=blinded independent central review.

#### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les caractéristiques cliniques et démographiques des patients ont été globalement similaires entre les deux groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 60 ans (57 % d'hommes). Les patients du groupe placebo étaient plus âgés que ceux du groupe riprétinib (23 %

de plus de 75 ans *versus* 9,4 %). Bien que les patients avec un score ECOG de 0 à 2 puissent être inclus dans l'étude, seulement 8,5 % avaient un score ECOG de 2 (9,4 % dans le groupe riprétinib et 6,6 % dans le groupe placebo).

**Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude INVICTUS (population ITT)**

	Placebo N = 44	Riprétinib N = 85	Total N = 129
<b>Age (ans)</b>			
Moyenne (DS)	62,0 (13,50)	59,1 (10,84)	60,1 (11,84)
Médiane (min, max)	64,5 (33 ; 83)	59,0 (29 ; 82)	60,0 (29 ; 83)
<b>Age groupe – n (%)</b>			
18-64	22 (50,0)	57 (67,1)	79 (61,2)
65-74	12 (27,3)	20 (23,5)	32 (24,8)
≥75	10 (22,7)	8 (9,4)	18 (14,0)
<b>Sexe</b>			
Homme	26 (59,1)	47 (55,3)	73 (56,6)
Femme	18 (40,9)	38 (44,7)	56 (43,4)
<b>Origine géographique</b>			
Asiatique	5 (11,4)	4 (4,7)	9 (7,0)
Noir ou Afro-américain	2 (4,5)	8 (9,4)	10 (7,8)
Blanc	33 (75,0)	64 (75,3)	97 (75,2)
Non rapporté	4 (9,1)	8 (9,4)	12 (9,3)
<b>Région</b>			
Etats-Unis	20 (45,5)	40 (47,1)	60 (46,5)
Non Etats-Unis	24 (54,5)	45 (52,9)	69 (53,5)
<b>IMC kg/m<sup>2</sup></b>			
Moyenne (DS)	24,5 (5,08)	25,6 (6,22)	25,3 (5,87)
<b>Score ECOG à l'inclusion – n (%)</b>			
0	17 (38,6)	37 (43,5)	54 (41,9)
1	24 (54,5)	40 (47,1)	64 (49,6)
<b>2</b>	<b>3 (6,8)</b>	<b>8 (9,4)</b>	<b>11 (8,5)</b>
<b>Nombre de traitements antérieurs – n (%)</b>			
3	27 (61,4)	54 (63,5)	81 (62,8)
≥4	17 (38,6)	31 (36,5)	48 (37,2)

#### ► Antécédents médicaux et relatifs à la tumeur

Le délai moyen depuis le diagnostic initial était de 7,13 (DS 4,2) ans similaire entre les 2 groupes. L'antécédent le plus fréquemment rapporté était l'hypertension artérielle (46 (54,1 %) patients dans le groupe riprétinib, versus 21 (48,8 %) patients dans le groupe placebo). Les troubles gastrointestinaux étaient fréquents dans les 2 groupes (douleurs abdominales, constipation, nausées, reflux gastro-œsophagien et dyspepsie).

Parmi les 129 patients de la population ITT, le site de la tumeur primaire le plus fréquent était gastrique 45,0% (58 patients). Un pourcentage plus important de patients du groupe riprétinib avait une tumeur primaire au niveau gastrique (40 [47,1 %]) versus ; (18 [40,9 %]). Le stade le plus fréquemment rapporté dans les deux groupes était le stade IV (86 [66,7 %]). L'étude génomique KIT/PDGFR faite rétrospectivement de manière centralisée a montré que la mutation la plus fréquente était celle de l'exon 11 du gène KIT soit 58,1 % (75 patients) de la population totale. La mutation de l'exon 9 de KIT concernait 15,5% (20 patients) de la population, et 7,8% (10 patients) avaient un type sauvage pour KIT et PDGFR. La mutation de l'exon 11 du gène KIT était plus fréquente dans le groupe placebo (28 [63,6%] patients) vs le groupe riprétinib (47 [55,3%] patients).

A l'inclusion, 81 patients (63 %) avaient déjà pris au moins trois traitements en lien avec leur GIST : 54 (63,5 %) dans le groupe riprétinib et 27 (61,4 %) dans le groupe placebo. Près de 39 % des patients du groupe placebo, et 36,6 % des patients du groupe riprétinib avaient pris au moins quatre

traitements en lien avec leur GIST. L'ensemble de la population ITT avait déjà été traité par imatinib, regorafenib et sunitinib. En plus de l'imatinib, sunitinib, et regorafenib, plus de 10 % des patients avaient reçu le sorafénib (9 [10,6%]) dans le groupe riprétinib et le nilotinib (6 [13,6%]) ou pazopanib (5 [11,4%]) dans le groupe placebo.

Au total, 107 (82,9%) patients avaient eu une chirurgie antérieure pour leur GIST et 28 (21,7%) patients avaient reçu une radiothérapie. Les groupes étaient similaires pour ces 2 critères. Le pourcentage de patient ayant été traité par radiothérapie était de 22,7 % dans le groupe placebo et 21,2 % dans le groupe riprétinib.

Une bonne observance au traitement alloué a été observée.

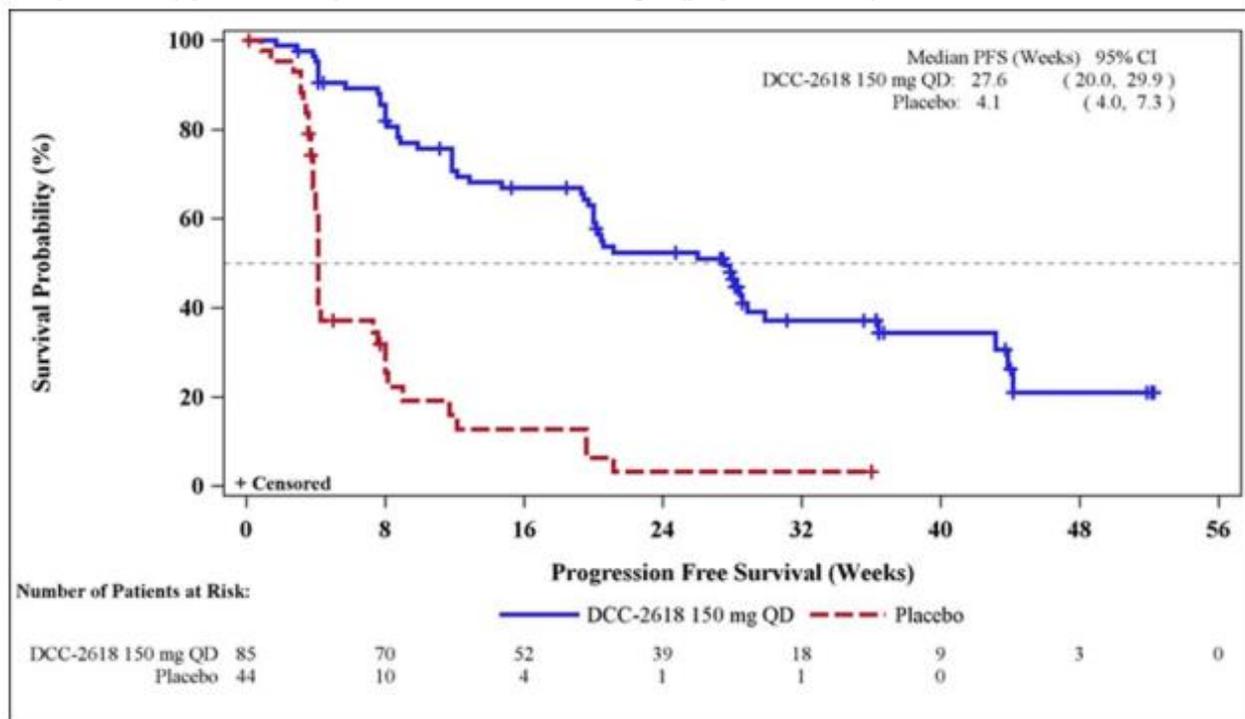
► **Critère de jugement principal : survie sans progression au sein de la population ITT**

A la date du 31/05/2019, la durée de suivi médiane était de 6,3 mois dans le groupe riprétinib et de 1,6 mois dans le groupe placebo. Parmi les 85 patients du groupe riprétinib, 51 (60 %) patients ont eu des événements de survie sans progression et 34 (40 %) ont été censurés. Sur les 44 patients du groupe placebo, 37 (84,1 %) ont eu des événements de SSP et 7 (15,9 %) ont été censurés.

**La médiane de survie sans progression mesurée par évaluation radiologique indépendante centralisée a été de 27,6 semaines (IC<sub>95%</sub> [20,0 ; 29,9]) dans le groupe riprétinib et de 4,1 semaines (IC<sub>95%</sub> [4,0 ; 7,3]) dans le groupe placebo avec un hazard ratio [HR] = 0,15 (IC<sub>95%</sub> [0,09 ; 0,25], p<0,0001).**

NB : La médiane de survie sans progression estimée par l'investigateur (analyse de sensibilité) a été de 20,4 semaines (IC<sub>95%</sub> [18,4 ; 35,6]) dans le groupe riprétinib et de 4,1 semaines (IC<sub>95%</sub> [3,9 ; 6,0]) dans le groupe placebo avec un hazard ratio [HR] = 0,19 (IC<sub>95%</sub> [0,12 ; 0,32], p<0,0001).

**Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (selon l'évaluation radiologique indépendante) pendant la période en double aveugle (population ITT)**

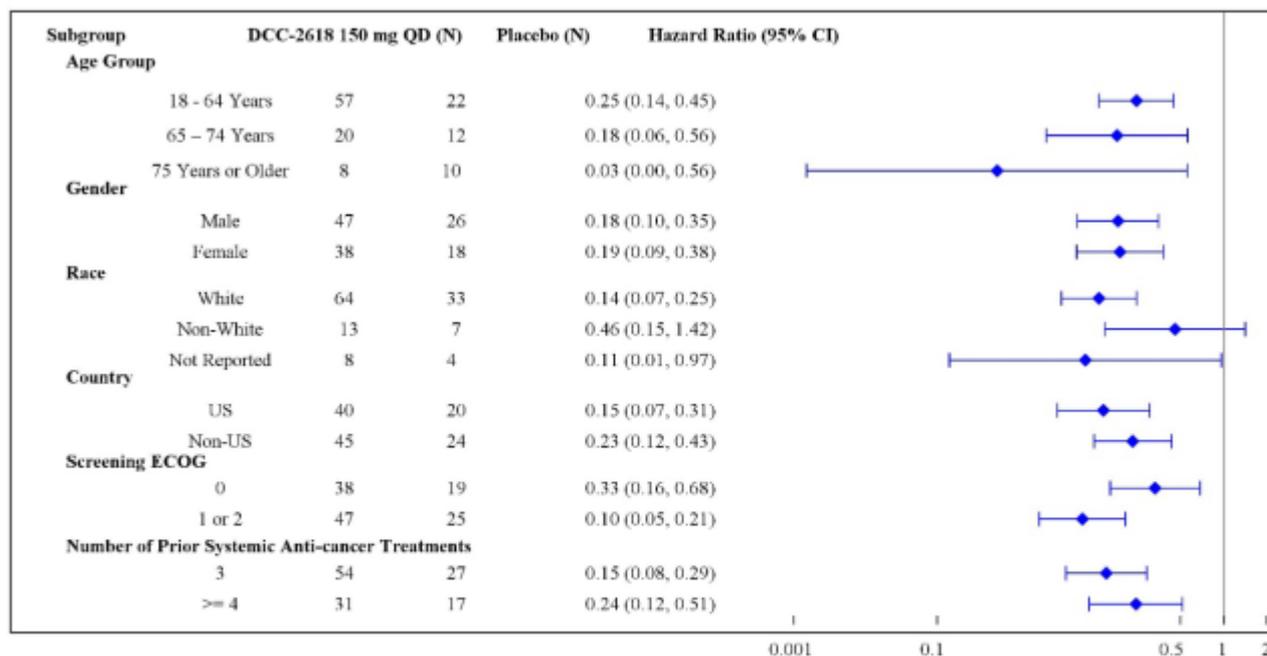


Abbreviations: CI = confidence interval; DCC-2618 = ripretinib; IRR= independent radiological review; ITT = intention-to-treat; PFS = progression-free survival; QD = once daily  
Data cutoff date: 31 May 2019.

Analyse en sous-groupes

Comme illustré dans la figure 3, les résultats dans divers sous-groupes (âge, sexe, origine ethnique, région, score ECOG et nombre de traitements anticancéreux préalables) ont été cohérents avec ceux de la population générale.

Figure 3. Forest plot de la survie sans progression (selon l'évaluation radiologique indépendante) pendant la période en double aveugle dans les différents sous-groupes (population ITT)



Abbreviations: CI = confidence interval; DCC-2618 = riprétinib; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ITT = intention-to-treat  
Data cutoff date: 31 May 2019.

#### ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Pour rappel, une séquence hiérarchisée a été mise en place pour l'analyse des résultats des tests pour les critères de jugement secondaires ci-dessous afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité. Les différents tests ont été réalisés avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et dans l'ordre suivant :

- pourcentage de réponse globale (ORR, réponse complète ou partielle confirmée et évaluée de manière indépendante, en aveugle et centralisée)
- survie globale (OS, *overall survival*), définie par le délai entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause
- qualité de vie déterminée par les changements entre la valeur à l'inclusion et le premier jour du cycle 2 selon les items du questionnaire EORTC-QLQ-C30 avec un niveau de significativité fixé à 0,025 pour chacune des dimensions explorées

#### - Résultat du premier test effectué : pourcentage de réponse globale

Le pourcentage de réponse globale confirmée a été de 9,4 % (IC<sub>95%</sub> [4,2 ; 17,7]) dans le groupe riprétinib (n=8) et de 0 % dans le groupe placebo, p=0,0504 (NS, test exact de Fisher).

**Une différence non statistiquement significative sur le pourcentage de réponse globale entre le groupe riprétinib et le groupe placebo ayant donc été observée, les résultats des autres critères secondaires testés sont exploratoires conformément au protocole.**

Tableau 2. Pourcentage de réponse globale (selon l'évaluation radiologique indépendante) pendant la période en double aveugle (population ITT)

Catégories	Statistiques	Placebo N=44	Riprétinib N=85	Riprétinib vs placebo
Réponse complète	n (%)	0	0	-
Réponse partielle	n (%)	0	8 (9,4)	-
Maladie stable (≥6 semaines)	n (%)	9 (20,5)	56 (65,9)	-
Progression de la maladie	n (%)	28 (63,6)	16 (18,8)	-
Non évaluable	n (%)	3 (6,8)	4 (4,7)	-
Pas d'évaluation	n (%)	4 (9,1)	1 (1,2)	-
Taux de réponse objective	n (%)	0	8 (9,4)	-

Test exact de Fisher	IC <sub>95%</sub> <sup>1</sup>	0,0 – 8,0	4,2 – 17,7	
Différence de taux de réponse objective	Valeur de p	-	-	0,0504
	%	-	-	9,4
	IC <sub>95%</sub> <sup>2</sup>	-	-	0,2 -17,5

<sup>1</sup> IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance binomial exact

<sup>2</sup> IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance du score de newcombe pour la différence de réponse objective entre les différents groupes de traitement

DCC-2618 = riprétinib ; IRR= revue radiologique indépendante ; ITT = intention de traiter

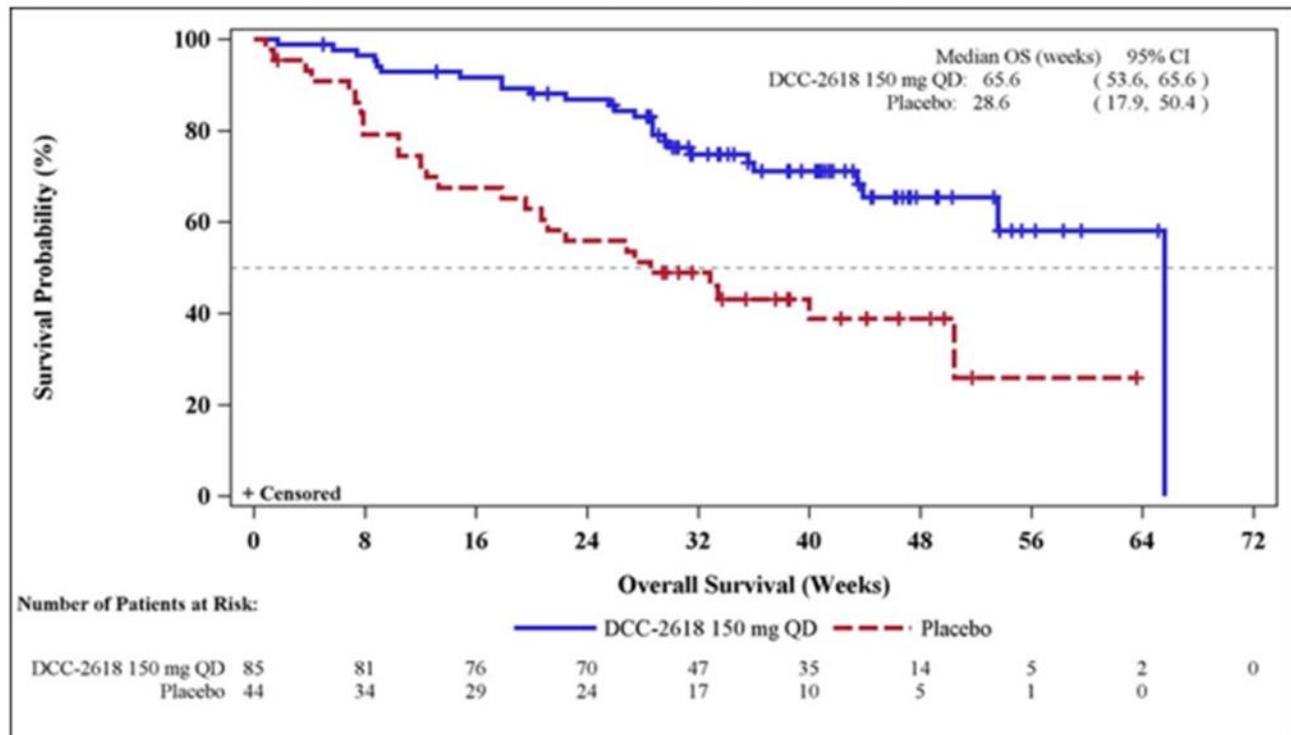
### Conformément au protocole, résultats des autres tests désormais exploratoires :

#### - Deuxième test de la séquence hiérarchisée : survie globale (résultats exploratoires)

A la date du 31/05/2019, parmi les 85 patients du groupe riprétinib, 26 (30,6 %) patients étaient décédés et 59 (69,4 %) censurés. Parmi les 44 patients du groupe placebo, 26 (59,1%) étaient décédés et 18 (40,9 %) censurés. **La médiane de survie globale a été de 65,6 semaines (IC<sub>95%</sub> [53,6 ; 65,6]) (soit environ 15,1 mois (IC<sub>95%</sub> [12,3 ; 15,1])) dans le groupe riprétinib et de 28,6 semaines (IC<sub>95%</sub> [17,9 ; 50,4]) (soit environ 6,6 mois (IC<sub>95%</sub> [4,1 ; 11,6])) dans le groupe placebo<sup>9</sup>.** A noter que les données de survie globale du groupe placebo ont inclus des patients initialement traités par placebo et ayant changé de traitement pour recevoir le riprétinib après progression de la maladie (selon l'évaluation radiologique indépendante).

La survie globale à 6 mois a été de 84,3 % (IC<sub>95%</sub> [74,5 ; 90,6]) dans le groupe riprétinib et de 55,9 % (IC<sub>95%</sub> [39,9 ; 69,2]) dans le groupe placebo. A 12 mois, la survie globale a été de 65,4 % (IC<sub>95%</sub> [51,6 ; 76,1]) dans le groupe riprétinib et de 25,9 % (IC<sub>95%</sub> [7,2 ; 49,9]) dans le groupe placebo.

Figure 4 - Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population ITT)



<sup>9</sup> Pour information : hazard ratio [HR] = 0,36 (IC<sub>95%</sub> [0,21 ; 0,62]).

## ► Analyses complémentaires de l'étude INVICTUS pour la phase ouverte (analyses exploratoires)

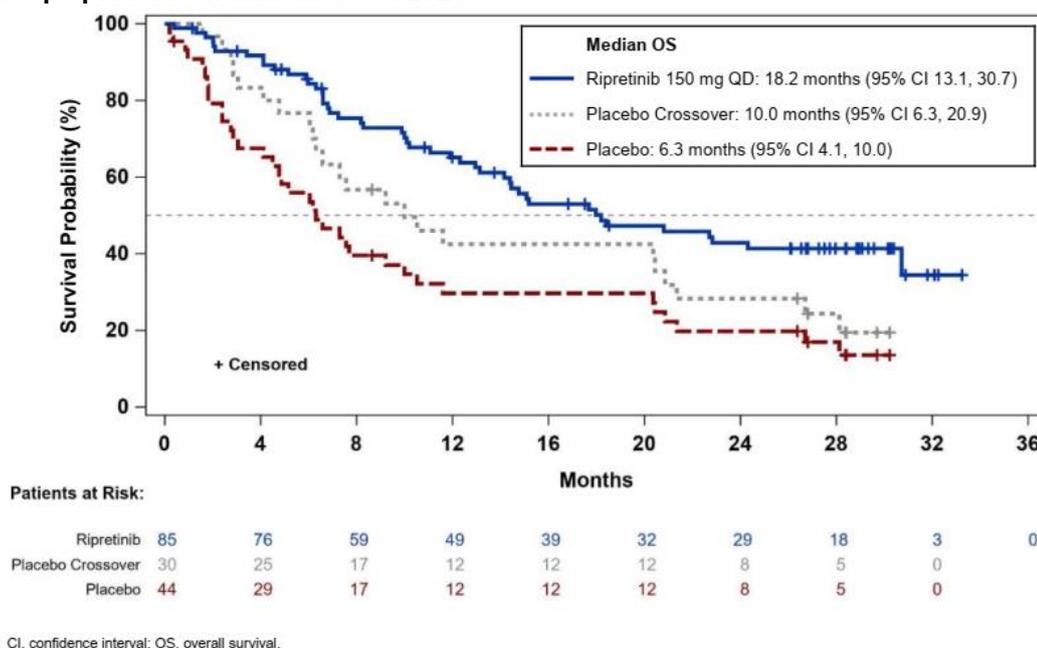
- Analyse *post-hoc* de la survie sans progression.

Une analyse *post-hoc* de la survie sans progression a été réalisée chez les 29 patients traités par riprétinib à une dose de 150 mg/jour et initialement traités par placebo pendant la période en double aveugle. Parmi ces 29 patients, 13 (44,8 %) ont eu un événement marqueur de progression de la maladie et 16 (55,2 %) ont été censurés. La médiane de survie sans progression estimée par l'évaluation radiologique indépendante a été de 20 semaines (IC<sub>95%</sub> [8,0 ; NE<sup>10</sup>]). Parmi ces 29 patients, la survie sans progression estimée à 26 et 39 semaines était de 44,4 % et de 22,2 % respectivement.

- Analyses non publiées intégrant un suivi additionnel de 9 mois puis de 19 mois (date de l'extraction des données la plus récente : 15/01/2021) - résultats pour la survie sans progression et la médiane de survie globale chez les patients poursuivant avec le riprétinib :

- survie sans progression de 6,3 mois dans le groupe riprétinib et de 1,0 mois dans le groupe placebo ;
- médiane de survie globale de 18,2 mois (IC<sub>95%</sub> [13,1 ; 30,7]) dans le groupe riprétinib et de 6,3 mois (IC<sub>95%</sub> [4,1 ; 10,0]) sous placebo ;
- survie estimée des patients ayant été randomisés dans le groupe riprétinib de 65,1 % à 12 mois et de 42,8 % à 24 mois.

**Figure 5 - Courbe de Kaplan Meier – médiane de survie globale – groupes riprétinib, groupe placebo crossover, groupe placebo en date du 15/01/2021**



- Analyse exploratoire non publiée selon le type de mutations : les patients inclus avaient une hétérogénéité de mutations KIT/PDGFR<sub>A</sub> et les analyses en sous-groupes ont suggéré des résultats d'efficacité cohérents avec ceux de la population globale.

## 07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude INVICTUS à l'aide d'un questionnaire générique du cancer (EORTC QLQ-C30) et de deux questionnaires génériques de qualité de vie (EQ-5D-5L et EQ-VAS). Selon le protocole, l'évaluation de la qualité de vie a été faite selon la procédure séquentielle hiérarchisée (et avec un seuil de significativité fixé à 0,025 pour chaque dimension explorée des échelles) uniquement entre l'inclusion et le premier jour du cycle 2 avec le

<sup>10</sup> Non estimable

questionnaire EORTC-QLQ-C30. En l'absence de différence statistique mise en évidence entre les groupes riprétinib et placebo pour le premier critère secondaire testé (pourcentage de réponse objective), les résultats des autres critères de jugement dont ceux relatifs à la qualité de vie sont donc exploratoires. A titre d'information, les scores au questionnaire EORTC-QLQ-C30 de l'inclusion au cycle 2 jour 1 sont restés stables dans le groupe riprétinib et ont diminué dans le groupe placebo. L'état de santé général (évalué par l'échelle visuelle analogique EQ-VAS) entre le départ et le cycle 2 au jour 1 est également resté stable dans le groupe riprétinib et a diminué dans le groupe placebo. Ces résultats, conformément au protocole, exploratoires, ne permettent pas de conclure sur l'évolution de la qualité de vie.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etude INVICTUS

Selon le RCP, le profil de sécurité global de QINLOCK (riprétinib) s'appuie sur des données combinées de 392 patients (population combinée pour l'évaluation de la sécurité) ayant reçu au moins une dose de QINLOCK (riprétinib). Deux études cliniques portant sur l'utilisation de QINLOCK (riprétinib) chez des patients adultes atteints de tumeurs malignes de stade avancé ont été réalisées et constituent la base principale de l'évaluation globale de la sécurité : une étude pivot de phase 3 chez des patients adultes atteints de GIST, l'étude DCC-2618-03-001 (INVICTUS), ainsi qu'une étude de première administration chez l'homme en ouvert, incluant des patients adultes atteints de tumeurs malignes de stade avancé (étude DCC-2618-01-001). La durée moyenne de traitement a été de 24 semaines (5,49 mois) dans le groupe riprétinib et de 8,5 semaines dans le groupe placebo au cours de la période randomisée en double aveugle.

La période en double aveugle de l'étude INVICTUS constitue la base principale pour la détermination des effets indésirables. Dans l'étude INVICTUS, les événements indésirables apparaissant au cours du traitement, qui étaient au moins 5 % plus fréquents dans le groupe QINLOCK (riprétinib) que dans le groupe placebo et ceux qui étaient au moins 1,5 fois plus importants dans le groupe QINLOCK (riprétinib) que dans le groupe placebo, ont été considérés comme des effets indésirables du médicament. Au cours de la seule période randomisée double aveugle, 126 (98,4 %) patients ont rapporté au moins un événement indésirable : 84 (98,8 %) dans le groupe riprétinib et 42 (97,7 %) dans le groupe placebo.

**Tableau 3. Résumé des événements indésirables survenus pendant la période en double aveugle**

Catégories	Placebo N=43 N (%)	Riprétinib N=85 N (%)	Total N=128 N (%)
EI	42 (97,7)	84 (98,8)	126 (98,4)
EI de grade 3 / 4	19 (44,2)	42 (49,4)	61 (47,7)
EI grave	19 (44,2)	26 (30,6)	45 (35,2)
<b>EI lié au traitement (effets indésirables)</b>	<b>26 (60,5)</b>	<b>72 (84,7)</b>	<b>98 (76,6)</b>
<b>EI lié au traitement de grade 3 / 4 (effets indésirables)</b>	<b>7 (16,3)</b>	<b>21 (24,7)</b>	<b>28 (21,9)</b>
EI grave lié au traitement (effets indésirables)	3 (7,0)	8 (9,4)	11 (8,6)
<b>EI conduisant à une réduction de dose</b>	<b>1 (2,3)</b>	<b>6 (7,1)</b>	<b>7 (5,5)</b>
<b>EI conduisant à une interruption de traitement</b>	<b>9 (20,9)</b>	<b>20 (23,5)</b>	<b>29 (22,7)</b>
<b>EI conduisant à un arrêt de traitement</b>	<b>5 (11,6)</b>	<b>7 (8,2)</b>	<b>12 (9,4)</b>
<b>EI conduisant au décès</b>	<b>10 (23,3)</b>	<b>5 (5,9)</b>	<b>15 (11,7)</b>
EI lié au traitement conduisant à une réduction de dose (effets indésirables)	1 (2,3)	5 (5,9)	6 (4,7)
<b>EI lié au traitement conduisant à une interruption de traitement (effets indésirables)</b>	<b>3 (7,0)</b>	<b>12 (14,1)</b>	<b>15 (11,7)</b>
EI lié au traitement conduisant à un arrêt de traitement (effets indésirables)	1 (2,3)	4 (4,7)	5 (3,9)
EI lié au traitement conduisant au décès (effets indésirables)	1 (2,3)	1 (1,2)	2 (1,6)

**Les événements indésirables apparaissant au cours du traitement, identifiés dans le cadre de l'étude INVICTUS, ont également été évalués dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité (n=392). (Cf. RCP)**

Ces événements ont été considérés comme des effets indésirables selon l'évaluation du promoteur. Chez les patients traités par QINLOCK (riprétinib) dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité (n=392), ces effets ont été les suivants :

- **effets indésirables les plus fréquemment observés ( $\geq 25\%$ )** : fatigue (51,0 %), alopecie (50,8 %), nausées (39,8 %), myalgie (37,8 %), constipation (37,2 %), diarrhée (32,7 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPES) (29,8 %), perte de poids (26,5 %) et vomissements (25,8 %) ;
- **effets indésirables de fréquence comprise entre 10 et 25 %** : augmentation de la lipase (23,7 %), spasmes musculaires (23,7 %), arthralgie (21,2 %), maux de tête (20,7 %), dyspnée (20,2 %), hypertension (19,4 %), peau sèche (17,6 %), douleurs dorsales (15,6 %), toux (15,6 %), augmentation de la bilirubine sanguine (14,0 %), œdème périphérique (13,8 %), hypophosphatémie (12,2 %), douleurs aux extrémités (12,0 %), prurit (11,0 %) et kératose séborrhéique (11,0 %) ;
- **effets indésirables de grade 3/4 et de fréquence supérieure à 2 %** : augmentation de la lipase (14,8 %), anémie (14,0 %), douleurs abdominales (8,2 %), hypertension (6,9 %), fatigue (4,1 %), hypophosphatémie (4,1 %), vomissements (2,6 %), dyspnée (2,0 %), diarrhée (2,0 %) et augmentation de la bilirubine sanguine (2,0 %) ;
- **effets indésirables graves ( $\geq 1\%$ )** : anémie (3,8 %), dyspnée (2,3 %), vomissements (2,0 %), nausées (1,8 %), fatigue (1,5 %), augmentation de la bilirubine sanguine (1,3 %), constipation (1,0 %) et faiblesse musculaire (1,0 %).

**Données de tolérance issues du suivi additionnel avec 19 mois de suivi supplémentaires (date d'analyse : 15/01/2021)**

Les résultats ont été cohérents avec ceux observés lors de l'analyse principale.

**Tableau 4 - Effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 15\%$  des patients) et effets indésirables de grade 3/4 de fréquence  $> 4\%$  des patients - au 15/01/2021 dans l'étude INVICTUS**

Effet indésirable, n (%)	Riprétinib		Placebo	
	Tout grade N=85	Grade 3/4 N=85	Tout grade N=43*	Grade 3/4 N=43*
<b>El fréquence <math>\geq 15\%</math> des patients</b>				
Alopecie	44 (52)	N/A	2 (5)	N/A
Fatigue	40 (47)	3 (4)	10 (23)	1 (2)
Nausées	35 (41)	3 (4)	5 (12)	0
Douleurs abdominales	34 (40)	6 (7)	13 (30)	2 (5)
Constipation	32 (38)	1 (1)	9 (21)	0
Myalgies	31 (37)	1 (1)	5 (12)	1 (2)
Diarrhée	28 (33)	1 (1)	6 (14)	1 (2)
Perte d'appétit	25 (29)	1 (1)	9 (21)	2 (5)
Dysesthésie palmoplantaire	19 (22)	0	0	0
Vomissements	19 (22)	3 (4)	3 (7)	0
Céphalées	18 (21)	0	2 (5)	0
Œdèmes périphériques	18 (21)	1 (1)	3 (7)	0
Arthralgie	17 (20)	0	2 (5)	0
Perte de poids	17 (20)	0	5 (12)	0
Anémie	16 (19)	9 (11)	8 (19)	6 (14)
Sécheresse de la peau	16 (19)	0	5 (12)	0
Spasmes musculaires	16 (19)	0	2 (5)	0
Augmentation de la bilirubinémie	15 (18)	1 (1)	2 (5)	0
Dyspnée	13 (15)	0	0	0
Hypertension	13 (15)	6 (7)	2 (5)	0
Insomnie	13 (15)	0	6 (14)	0
<b>El grade 3/4 additionnels fréquence <math>&gt; 4\%</math> des patients</b>				
Hypophosphatémie	9 (11)	4 (5)	0	0
Augmentation de la lipase	9 (11)	4 (5)	1 (2)	0

**Tableau 5 - Effets indésirables ayant conduit à une modification du schéma d'administration lors de l'analyse du 15/01/2021**

	Riprétinib N=85	Placebo N=43*
El conduisant à une interruption de dose	24 (28)	10 (23)
El conduisant à une réduction de dose	8 (9)	1 (2)
El conduisant à un arrêt de traitement	7 (8)	5 (12)
El conduisant au décès	6 (7)	10 (23)

Données exprimées en nombre et (pourcentage)

\* 44 patients ont été randomisés dans le groupe placebo mais un patient n'a pas reçu de traitement

a Trois décès ont été considérés comme possiblement lié au traitement à l'étude : 2 dans le groupe riprétinib (insuffisance respiratoire, décès) et un dans le groupe placebo (dû à 2 événements de choc septique et d'œdème pulmonaire).

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

Le résumé des risques du PGR de QINLOCK (riprétinib) (version 0.1 du 31/08/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire</li> <li>- Hypertension</li> <li>- Insuffisance cardiaque</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinome épidermoïde cutané</li> <li>- Toxicité embryo-foetale</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée à sévère</li> <li>- Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère</li> </ul>

### 7.3.3 Données issues du RCP

[...]

#### Description de certains effets indésirables

##### **Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPES)**

Au cours de la période en double aveugle de l'étude INVICTUS, un PPES a été rapporté chez 19 patients sur 85 (22,4 %) dans le bras QINLOCK (riprétinib) et chez aucun patient dans le bras placebo. L'apparition d'un PPES a conduit à l'arrêt du traitement chez 1,2 % des patients, à l'interruption du traitement chez 3,5 % des patients et à une réduction de la dose chez 2,4 % des patients. Tous les événements étaient de sévérité légère ou modérée (58 % de grade 1 et 42 % de grade 2).

Dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité, un PPES est survenu chez 29,8 % des 392 patients, avec des effets indésirables de grade 3 chez 0,5 % des patients. Le délai médian de survenue du premier événement était de 8,1 semaines (intervalle : 0,3 semaine à 112,1 semaines) et sa 11 durée médiane était de 24,3 semaines (intervalle : 0,9 semaine à 191,7 semaines).

##### **Hypertension**

Au cours de la période en double aveugle de l'étude INVICTUS, l'incidence de l'hypertension (tous événements confondus, indépendamment de la causalité) était plus élevée chez les patients traités par QINLOCK (15,3 %) que chez les patients sous placebo (4,7 %). Dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité, une hypertension est survenue chez 19,4 % des 392 patients, avec des effets indésirables de grade 3 chez 6,9 % des patients.

##### **Insuffisance cardiaque**

Au cours de la période en double aveugle de l'étude INVICTUS, une insuffisance cardiaque (tous événements confondus, indépendamment de la causalité) est survenue chez 1,2 % des 85 patients traités par QINLOCK. L'insuffisance cardiaque a conduit à l'arrêt du traitement chez 1,2 % des 85 patients traités par QINLOCK.

Dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité, une insuffisance cardiaque est survenue chez 1,5 % des 392 patients, avec des effets indésirables de grade 3 chez 1,0 % des patients.

Dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité, 299 patients sur 392 avaient un échocardiogramme à l'inclusion et au moins un échocardiogramme post-inclusion. Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de grade 3 est survenue chez 4,0 % de ces 299 patients.

### **Tumeurs malignes cutanées**

Au cours de la période en double aveugle de l'étude INVICTUS, un CEC (tous événements confondus, indépendamment de la causalité) a été rapporté chez 5,9 % des 85 patients traités par QINLOCK. Aucun CEC n'a été rapporté chez les patients recevant le placebo. Dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité, un CEC est survenu chez 8,7 % des 392 patients, avec des effets indésirables de grade 3 chez 0,5 % d'entre eux. Un mélanome (tous événements confondus, indépendamment de la causalité) est survenu chez 0,3 % des 392 patients.

## **07.4 Données d'utilisation**

A la date de la soumission du dossier, 88 patients avaient été traités dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation nominative (d'octobre 2019 jusqu'à septembre 2021) et des événements indésirables ont été rapportés par les médecins pour 13 patients. Parmi les 16 événements indésirables rapportés, 7 (43,7 %) ont été considérés comme graves. Le lien de causalité était disponible pour 11 des 16 événements, 6 (37,5 %) ont été liés ou possiblement liés au traitement et 5 (31,2 %) ont été considérés comme non liés au traitement. Quatre (25 %) événements indésirables chez 3 patients ont conduit au décès. Les événements « décès » ont été évalués comme non liés au riprétinib, les patients ayant arrêté le traitement suite à la progression de la maladie.

## **07.5 Résumé & discussion**

La demande d'inscription de QINLOCK (riprétinib) repose principalement sur une étude clinique de supériorité d'efficacité versus placebo de phase III (INVICTUS), randomisée, double aveugle, multicentrique, toujours en cours pour le suivi des patients. L'objectif principal était de démontrer l'efficacité du riprétinib chez 129 patients adultes atteints de tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) localement avancée ou métastatique, ayant eu une progression de la maladie malgré avoir déjà reçu un traitement par au moins trois inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK : imatinib, sunitinib et régorafénib) ou ne les ayant pas tolérés. Le riprétinib est un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs proto-oncogènes KIT et de la kinase PDGFRA, y compris les mutations sauvages. On dispose également des données de suivi des patients (phase non comparative de l'étude) jusqu'à 19 mois après le début de l'étude.

Les patients ont été randomisés pour recevoir 150 mg de QINLOCK (riprétinib) (N=85) ou un placebo (N=44) par voie orale une fois par jour, administrés par cycles continus de 28 jours. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. L'aveugle a été levé en cas de progression de la maladie, évaluée par un comité de revue centralisé, indépendant, en aveugle. Ensuite, les patients du groupe placebo avaient la possibilité de recevoir le riprétinib (switch). A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 60 ans (57 % d'homme). Les patients du groupe placebo étaient plus âgés que ceux du groupe riprétinib (23 % de plus de 75 ans versus 9,4 %). Bien que les patients avec un score ECOG de 0 à 2 puissent être inclus, seulement 8,5 % l'ont été avec un score ECOG de 2 (9,4 % dans le groupe riprétinib et 6,6 % dans le groupe placebo).

A leur inclusion, 81 patients (63 %) avaient déjà pris au moins trois ITK (54 ; 63,5 % dans le groupe riprétinib et 27 ; 61,4 % dans le groupe placebo). Près de 39 % des patients du groupe placebo, et 36,6 % de ceux du groupe riprétinib avaient déjà pris au moins quatre ITK.

### **Résultats d'efficacité**

Le critère de jugement principal a été la survie sans progression mesurée par évaluation radiologique indépendante centralisée. A la date du 31/05/2019, la durée de suivi médiane était de 6,3 mois dans le groupe riprétinib et de 1,6 mois dans le groupe placebo.

**La médiane de survie sans progression a été de 27,6 semaines (IC<sub>95%</sub> [20,0 ; 29,9]) dans le groupe riprétinib et de 4,1 semaines (IC<sub>95%</sub> [4,0 ; 7,3]) dans le groupe placebo avec un hazard ratio [HR] = 0,15 (IC<sub>95%</sub> [0,09 ; 0,25], p<0,0001).**

Une analyse par tests hiérarchisés a été mise en place pour les critères de jugement secondaires ci-dessous afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests effectués. Les différents tests ont été réalisés avec un risque alpha bilatéral de 0,05 et dans l'ordre suivant :

**- Premier test effectué : pourcentage de réponse globale**

Le pourcentage de réponse globale confirmée a été de 9,4 % (IC<sub>95%</sub> [4,2 ; 17,7]) dans le groupe riprétinib (n=8) et de 0 % dans le groupe placebo, p=0,0504 (test exact de Fisher). **Une différence non statistiquement significative sur le pourcentage de réponse globale entre le groupe riprétinib et le groupe placebo ayant donc été observée, les résultats des autres critères secondaires testés incluant la survie globale sont purement exploratoires.**

**Conformément au protocole, les résultats de tous les autres tests sont exploratoires. A titre d'information, seules les données de survie globale sont présentées ; elles confortent le résultat sur la survie sans progression.** A la date du 31/05/2019, parmi les 85 patients du groupe riprétinib, 26 (30,6 %) patients étaient décédés et 59 (69,4 %) censurés. Parmi les 44 patients du groupe placebo, 26 (59,1%) étaient décédés et 18 (40,9 %) censurés. **La médiane de survie globale a été de 65,6 semaines (IC<sub>95%</sub> [53,6 ; 65,6]) (soit environ 15,1 mois (IC<sub>95%</sub> [12,3 ; 15,1])) dans le groupe riprétinib et de 28,6 semaines (IC<sub>95%</sub> [17,9 ; 50,4]) (soit environ 6,6 mois (IC<sub>95%</sub> [4,1 ; 11,6])) dans le groupe placebo.** À noter que les données de survie globale du groupe placebo ont inclus des patients initialement traités par placebo et ayant changé de traitement pour recevoir le riprétinib après progression de la maladie (selon l'évaluation radiologique indépendante).

Une analyse non publiée intégrant un suivi additionnel de 19 mois (date d'extraction des données : 15/01/2021) est disponible chez les patients poursuivant avec le riprétinib :

- survie sans progression de 6,3 mois dans le groupe riprétinib et de 1,0 mois dans le groupe placebo ;
- médiane de survie globale de 18,2 mois dans le groupe riprétinib et de 6,3 mois sous placebo ;
- survie estimée des patients ayant été randomisés dans le groupe riprétinib de 65,1% à 12 mois et de 42,8% à 24 mois.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des données de qualité de vie exploratoires.

### **Résultats de tolérance**

La période en double aveugle de l'étude INVICTUS constitue la base principale pour la détermination des effets indésirables. Vingt-neuf patients ont interrompu le traitement pour cause d'EI : 9 (20,9 %) dans le groupe placebo et 20 (23,5 %) dans le groupe riprétinib. Douze patients ont arrêté le traitement pour cause d'EI : 5 (11,6 %) dans le groupe placebo et 7 (8,2 %) dans le groupe riprétinib. Quinze événements indésirables entraînant le décès ont été rapportés : 10 (23,3 %) dans le groupe placebo et 5 (5,9 %) dans le groupe riprétinib.

**Les événements et effets indésirables ont été évalués dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité (n=392).** Ces événements ont été considérés comme des effets indésirables selon l'évaluation du promoteur. Chez les patients traités par QINLOCK (riprétinib) dans la population combinée pour l'évaluation de la sécurité (n=392), il a été mis en évidence des :

- **effets indésirables les plus fréquemment observés (≥25 %) :** fatigue (51,0 %), alopecie (50,8 %), nausées (39,8 %), myalgie (37,8 %), constipation (37,2 %), diarrhée (32,7 %), Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (PPES) (29,8 %), perte de poids (26,5 %) et vomissements (25,8 %) ;
- **effets indésirables de fréquence comprise entre 10 et 25 % :** augmentation de la lipase (23,7 %), spasmes musculaires (23,7 %), arthralgie (21,2 %), maux de tête (20,7 %), dyspnée (20,2 %), hypertension (19,4 %), peau sèche (17,6 %), douleurs dorsales (15,6 %), toux (15,6 %), augmentation de la bilirubine sanguine (14,0 %), œdème périphérique (13,8 %), hypophosphatémie (12,2 %), douleurs aux extrémités (12,0 %), prurit (11,0 %) et kératose séborrhéique (11,0 %) ;

- **effets indésirables de grade 3/4 et de fréquence supérieure à 2 %** : augmentation de la lipase (14,8 %), anémie (14,0 %), douleurs abdominales (8,2 %), hypertension (6,9 %), fatigue (4,1 %), hypophosphatémie (4,1 %), vomissements (2,6 %), dyspnée (2,0 %), diarrhée (2,0 %) et augmentation de la bilirubine sanguine (2,0 %) ;
- **effets indésirables graves (≥1 %)** : anémie (3,8 %), dyspnée (2,3 %), vomissements (2,0 %), nausées (1,8 %), fatigue (1,5 %), augmentation de la bilirubine sanguine (1,3 %), constipation (1,0 %) et faiblesse musculaire (1,0 %).

On note que les événements indésirables graves ont été moins nombreux dans le groupe expérimental (31 vs 44 %), une durée d'exposition plus importante dans le groupe riprétinib. Les principaux effets indésirables sont une alopécie (½ cas), des troubles digestifs fréquents, une asthénie, des myalgies et des dysesthésies des extrémités. Sur le plan biologique on note principalement des hyperlipasémies asymptomatiques et des hyperbilirubinémies isolées.

Les données de tolérance avec 19 mois de suivi supplémentaires (analyse du 15/01/2021) ont été cohérentes avec celles observées lors de l'analyse primaire

## Discussion

La méthodologie de l'étude INVICTUS en 4<sup>ème</sup> ligne ou plus du traitement des GIST localement avancées, métastatiques chez les patients adultes est appropriée et globalement bien conduite.

Un gain en termes de survie sans progression a été établi : la médiane de survie sans progression a été de 27,6 semaines (IC<sub>95%</sub> [20,0 ; 29,9]) dans le groupe riprétinib et de 4,1 semaines (IC<sub>95%</sub> [4,0 ; 7,3]) dans le groupe placebo avec un hazard ratio [HR] = 0,15 (IC<sub>95%</sub> [0,09 ; 0,25], p<0,0001).

Le profil de tolérance du riprétinib (QINLOCK) est satisfaisant.

Par ailleurs, la Commission souligne l'effort de développement clinique chez ces patients en impasse thérapeutique dans une maladie rare.

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- la taille des effectifs est limitée (85 patients sous riprétinib et 44 patients sous placebo), de ce fait l'efficacité dans les sous-groupes évalués ne peut être estimée de manière robuste et il n'est pas certain que la randomisation ait pu produire une répartition équilibrée des facteurs pronostiques et de confusion entre les deux groupes.
- quoique la population incluse ait été globalement représentative des patients concernés, on note :
  - o une proportion de patients âgés (≥65 ans) plus élevée dans le groupe placebo (50 %) que dans le groupe riprétinib (33 %), ce déséquilibre étant principalement dû à une proportion plus élevée de patients très âgés dans le groupe placebo (respectivement pour les patients d'âge ≥75 ans : 10 (22,7 %) *versus* 8 (9,4 %)) et,
  - o un faible pourcentage de patients avec un score ECOG >1 inclus dans l'étude et dans le groupe riprétinib.
- le choix de la survie sans progression comme critère principal de jugement d'efficacité d'un traitement anti-cancéreux de dernière ligne est moins pertinent que la survie globale à ce stade de la maladie. Or, compte tenu du résultat du premier test de la séquence hiérarchisée (le pourcentage de réponse globale) non significatif, les résultats de survie globale et surtout ceux de qualité de vie sont moins bien établis ;
- l'évaluation du profil de tolérance du riprétinib (QINLOCK) ne repose que sur un nombre réduit de patients.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance du riprétinib dans l'étude INVICTUS, un impact supplémentaire en termes de morbidité a été démontré et un impact supplémentaire en termes de mortalité est attendu. L'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré de manière robuste.**

**En conséquence, QINLOCK (riprétinib) apporte une réponse supplémentaire au besoin médical non couvert identifié.**

## 07.6 Programme d'études

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

Selon les informations transmises par le laboratoire, aucune étude n'est en cours dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.

### 7.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)</b>		
<b>INTRIGUE</b> NCT03673501	<b>Etude de phase III</b> de supériorité, randomisée, ouverte, multicentrique, internationale (453 patients inclus).  <b>Comparaison du riprétinib à une dose de 150 mg/jour versus sunitinib à une dose de 50 mg/jour chez des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par imatinib.</b>	Essai terminé – <b>Critère principal de jugement non atteint</b> (communication du laboratoire le 05/11/2021).

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations nationales et internationales (Thésaurus national de cancérologie digestive<sup>1</sup>, ESMO et NCCN), le traitement standard des GIST non résécables ou métastatiques repose sur l'imatinib (GLIVEC), le traitement de référence de première ligne. La tolérance de l'imatinib est dose-dépendante. En cas de progression de la maladie suite à une résistance ou à une intolérance à l'imatinib, le traitement de deuxième ligne est le sunitinib (SUTENT) et en troisième ligne, le régorafénib (STIVARGA).

### **Place de QINLOCK (riprétinib) dans la stratégie thérapeutique :**

QINLOCK (riprétinib) est le seul traitement de 4<sup>ème</sup> ligne et plus disposant d'une AMM et, dont l'intérêt est établi chez les patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la kinase, dont l'imatinib. Il s'agit d'un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase des récepteurs proto-oncogènes KIT et de la kinase PDGFRA, y compris les mutations sauvages.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 09.1 Service Médical Rendu

- Les tumeurs stromales gastrointestinales non résécables ou métastatiques sont des tumeurs mésoenchymateuses rares et graves qui engagent le pronostic vital.
- La spécialité QINLOCK (ripréтинib) est un médicament à visée curative.
- Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques à ce stade de la maladie en dehors des soins de support.
- Il s'agit d'un traitement de 4<sup>ème</sup> intention ou plus.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques et de leur faible prévalence et incidence ;
- du besoin médical actuellement non couvert en cas d'échec des ITK actuellement disponibles (imatinib, sunitinib et régorafénib) ;
- de la réponse supplémentaire au besoin identifié en raison notamment d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité (gain en termes de survie sans progression) et attendu sur la mortalité sur la base des résultats de l'étude INVICTUS,

QINLOCK (ripréтинib) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par QINLOCK (ripréтинib) est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.**

- **Taux de remboursement proposé : 65 %**

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du ripréтинib 150 mg/j par rapport au placebo en termes de survie sans progression (27,6 semaines (IC95% [20,0 ; 29,9]) avec le ripréтинib et 4,1 semaines (IC95% [4,0 ; 7,3]) avec le placebo, HR = 0,15 ; IC95% [0,09 ; 0,25]) dans une étude de bonne qualité méthodologique (contrôlée randomisée en double aveugle),
- du profil de tolérance favorable du ripréтинib et,
- du besoin médical non couvert en 4<sup>ème</sup> ligne et plus,

**Mais tenant compte :**

- de l'absence de démonstration formelle en termes d'amélioration de la survie globale et de la qualité de vie du fait de l'arrêt de la séquence hiérarchique en amont,

la Commission de la Transparence considère que QINLOCK (riprétinib) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des GIST non résécables ou métastatiques, en 4<sup>ème</sup> ligne de traitement. Elle souligne l'effort de développement clinique mis en place pour l'évaluation du bénéfice clinique dans cette maladie rare et à ce stade d'évolution.

### 09.3 Population cible

La population cible de QINLOCK (riprétinib) correspond aux patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable au moins trois inhibiteurs de la kinase (imatinib, sunitinib et régorafénib respectivement).

Estimation :

Selon le Thesaurus National de Cancérologie digestive, l'incidence des GIST est estimée à environ 15 cas par million d'habitants cas par an, soit environ 1 000 cas incidents par an en France.

Selon l'estimation de la population cible de STIVARGA (régorafénib) par la commission le 7/10/2015, la population cible d'un inhibiteur de tyrosine kinase en 3<sup>ème</sup> ligne (après échec ou intolérance à l'imatinib puis au sunitinib) a été estimée à 70 patients par an au maximum.

Selon le laboratoire, une estimation de la population cible par le réseau NETSARC, réseau labellisé par l'INCa des centres de référence et de compétence des sarcomes a été réalisée en prenant les hypothèses suivantes :

- une incidence des GIST en France estimée à 800 nouveaux cas par an<sup>11</sup>
- une proportion de GIST récidivant ou avec métastases à 40 mois selon cette base de 42%<sup>12</sup>
- une proportion de 48,7% de patients suivis arrivant en 4<sup>ème</sup> de ligne de traitement ou plus selon la base *Conticabase European sarcoma database and tumour bank* ; (depuis 2010 environ 30 % des patients atteints de GIST suivis en France),

Soit un nombre de patients atteints de GIST au stade avancé et éligible à une 4<sup>ème</sup> ligne de traitement estimé à 160 cas par an en France. Si ce même raisonnement est appliqué en prenant une incidence annuelle d'environ 1000 cas de GIST, la population cible serait d'environ 200 patients par an.

**Au total, la population cible des patients adultes atteints de GIST au stade avancé et éligibles à une 4<sup>ème</sup> ligne de traitement ou plus serait comprise entre 160 et 200 patients en France.**

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>11</sup> de Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, et al. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. PLoS One 2021 Feb 25;16(2):e0246958. doi: 10.1371/journal.pone.0246958. PMID:33630918; PMCID: PMC7906477.

<sup>12</sup> Blay JY et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. Annals of Oncology 2019;30:1143–1153.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 28/12/2021 Date d'examen : 16/02/2022 Date d'adoption : 09/03/2022
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentation concernée</b>	<u>QINLOCK 50 mg, comprimé</u> 90 comprimés (CIP : 34009 302 436 4 0) Le remboursement n'est pas sollicité pour le conditionnement en boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 302 436 3 3).
<b>Demandeur</b>	DECIPHERA
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 18/11/2021
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut) : 12/10/2017 ATU nominative : depuis octobre 2019 ; critères d'octroi : tumeur gastro-intestinale (GIST) inopérable ou métastatique, chez les patients ayant déjà reçu au moins 3 lignes de traitement par ITK (dont l'imatinib). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament à prescription hospitalière (PH) : oui Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : Prescription réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) : oui
<b>Code ATC</b>	L01EX19 (autres inhibiteurs de la tyrosine Kinase : riprétinib)

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