

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

avapritinib

AYVAKYT 25 mg,

comprimé pelliculé

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 10 juillet 2024

- Mastocytose systémique indolente
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement des patients adultes atteints de mastocytose systémique indolente accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique. »

Place dans la stratégie thérapeutique	AYVAKYT (avapritinib) est une nouvelle modalité de prise en charge des patients adultes atteints de mastocytose systémique indolente accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique.
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte-tenu : – d'une démonstration de la supériorité d'AYVAKYT (avapritinib) par rapport au placebo, administrés en association aux meilleurs soins de soutien sur : • la variation moyenne du score TSS ISM-SAF entre l'inclusion et la semaine 24, critère de jugement principal (la différence absolue = -6,43 points, IC_{95%} = [-10,90, -1,96], p = 0,003), • les cinq critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment le pourcentage des patients ayant une réduction ≥ 50 % du TSS ISM-SAF (24,8 % dans le groupe avapritinib 25 mg versus 9,9 % dans le groupe placebo, OR = 3,10, IC_{95%} = [1,24 ; 8,64]), p = 0,005), et malgré : – la pertinence clinique limitée de la différence observée entre le groupe avapritinib et le groupe placebo, en termes de variation moyenne du score TSS ISM-

SAF entre l'inclusion et la semaine 24, critère de jugement principal (-6 points de score TSS ISM-SAF mesuré sur une échelle de 110 points),

- l'absence de corrélation établie entre les critères de jugement secondaires concernant les biomarqueurs et la réponse clinique (taux de tryptase sérique, la réduction de la fraction de l'allèle variant KIT D816V et la réduction des mastocytes dans la moelle osseuse),
- l'absence de comparaison lors du suivi supplémentaire de près d'un an (partie 3 de l'étude),
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- le profil de tolérance essentiellement marqué par la survenue de réactions anaphylactiques, qui sont également des manifestations fréquentes de la mastocytose systémique indolente,
- les données de tolérance limitées en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 2 ans,

la Commission considère que AYVAKYT (avapritinib) 25 mg, comprimé pelliculé, apporte une **amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)** dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (paragraphe 2.2).

Population cible	La population cible d'AYVAKYT (avapritinib) dans cette indication est estimée à 788 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude PIONEER	10
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Autres recommandations de la Commission	20
6. Annexes	21

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « AYVAKYT est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de mastocytose systémique indolente accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	avapritinib (L01EX18) AYVAKYT 25 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 489 3 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BLUEPRINT MEDICINES FRANCE SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 24/09/2020 dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA). » Date des rectificatifs et teneur : – 24/03/2022 : extension d'indication « AYVAKYT est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive (ASM), de mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN) ou de leucémie à mastocytes (MCL), après au moins un traitement systémique. » La CT lui a attribué un SMR faible et une ASMR mineure (IV) dans la stratégie ¹ . – 12/12/2023 : extension d'indication « AYVAKYT est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de mastocytose systémique indolente accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique » AYVAKYT fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR).
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH). – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie, en médecine interne, en dermatologie, en rhumatologie, en allergologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT). Statut particulier – Médicament orphelin (26/10/2018 ; 09/11/2023),

¹ HAS. Commission de la Transparence. Avis du 21 septembre 2022 relatif à AYVAKYT (avapritinib). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19825_AYVAKYT_PIC_EI_Mastocytose_AvisDef_CT19825.pdf [consulté le 02/07/2024]

Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement doit être instauré par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement d'affections pour lesquelles l'avapritinib est indiqué. La dose initiale recommandée d'avapritinib dans la mastocytose systémique indolente est de 25 mg par voie orale une fois par jour, à jeun (voir rubrique « Mode d'administration »). Cette dose de 25 mg par voie orale une fois par jour est aussi la dose maximale recommandée qui ne doit pas être dépassée chez les patients atteints d'ISM. Le traitement de l'ISM doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de kinase (ITK) de type 1.
Mécanisme d'action	Il s'agit d'un inhibiteur puissant et spécifique de la mutation D816V du récepteur KIT, responsable dans près de 95% des cas de l'accumulation et/ou la prolifération des mastocytes atypiques à l'origine de l'apparition de la mastocytose systémique.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, AYVAKYT (avapritinib) est pris en charge en Allemagne. Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 22/05/2023 à la spécialité AYVAKIT (avapritinib) dans une indication différente de l'AMM européenne : « AYVAKIT is indicated for the treatment of adult patients with indolent systemic mastocytosis (ISM). Limitations of Use: AYVAKIT is not recommended for the treatment of patients with ISM with platelet counts of less than 50 X 10⁹/L ».
Autres indications de l'AMM	AYVAKYT (avapritinib) est également indiqué dans la mastocytose systémique avancée et dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 10 juillet 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La mastocytose systémique est un ensemble hétérogène d'hémopathies clonales rares et acquises des mastocytes. Ces maladies sont liées à l'accumulation/prolifération et à l'activation de mastocytes pathologiques et clonaux dans différents tissus (moelle osseuse, peau, tractus digestif, os...)².

La clonalité des mastocytoses est en lien avec la mutation KIT D816V (dans 95 % des cas) sur le gène KIT codant pour le récepteur KIT, transmembranaire à activité tyrosine-kinase²,³.

² Livideanu C. Protocole national de soins (PNDS). Mastocytoses non-avancées chez l'adulte. Centre des Référence des Mastocytoses (CEREMAST) et Filière de Santé Maladies Rares Immuno-Hématologique (MaRIH). 2022.

³ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report. AYVAKYT. 9 November 2023

L'activation des mastocytes entraîne la dégranulation et la sécrétion de nombreux médiateurs (notamment la tryptase sérique) avec un potentiel vasoactif et pro-inflammatoire contribuant aux multiples symptômes observés chez les patients atteints de mastocytose systémique indolente (MSI).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les mastocytoses sont de présentations très diverses et de pronostic variable, parfois sévère. On distingue les mastocytoses indolentes (87 %) et les mastocytoses avancées (13 %)².

Le diagnostic des mastocytoses systémiques repose sur les critères diagnostiques définis par l'OMS (5^{ème} édition) et ceux de la classification consensuelle internationale^{4,5}. Le temps médian entre l'apparition des symptômes et le diagnostic a été estimé à 9 ans⁶.

Le diagnostic de la mastocytose systémique repose sur la présence simultanée :

- d'un critère diagnostique majeur et d'au moins un critère diagnostique mineur,
- ou d'au moins 3 critères diagnostiques mineurs (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la mastocytose systémique^{4,5}

Critère majeur	Critères mineurs
Présence d'infiltrats denses multifocaux de mastocytes positifs à la tryptase et/ou au CD117 (≥15 mastocytes en agrégats) détectés dans une biopsie de moelle osseuse et/ou dans d'autres tissus extra-cutanés.	– Dans une biopsie de moelle osseuse ou dans une section d'autres organes extra-cutanés, plus de 25% des mastocytes sont fusiformes ou ont une morphologie immature atypique. – Les mastocytes dans la moelle osseuse, du sang périphérique ou d'autres organes extra-cutanés expriment CD25, CD2 et/ou CD30, en plus des marqueurs mastocytaires. – Mutation KIT D816V ou autre mutation KIT activatrice détectée dans la moelle osseuse, le sang périphérique ou d'autres organes extra-cutanés. – Taux de tryptase sérique élevé, en permanence > 20 ng/mL. Dans les cas de mastocytoses associées à une maladie hématologique non mastocytaire, un taux élevé de tryptase n'est pas considéré comme un critère mineur de SM.

En fonction du degré d'infiltration des organes (signes B) et d'atteintes d'organes (signes C), la mastocytose systémique se divise entre mastocytose systémique non avancée indolente et smoldering et mastocytose systémique avancée.

Tableau 2 : Descriptions des signes B et signes C de la mastocytose systémique^{4,5}

Signes B	Signes C
– Importante infiltration mastocytaire sur la biopsie ostéo-médullaire (BOM) (≥ 30% d'infiltration cellulaire par mastocytes) et taux de tryptase sérique ≥ 200 ng/mL et/ou KIT D816V MAF ≥10% dans les leucocytes de la BM ou de la PB. – Signe de myéloprolifération ou de myélodysplasie dans des cellules non mastocytaires. – Organomégalie : hépatomégalie sans atteinte de la fonction hépatique, splénomégalie palpable sans hypersplénisme et/ou adénopathies à la palpation ou à l'imagerie.	– Atteinte médullaire responsable d'au moins une cytopénie (nombre absolu de neutrophiles < $1,0 \times 10^9/L$, hémoglobine < 10 g/dL, et/ou plaquettes < $100 \times 10^9/L$) – Hépatopathie : ascite et élévation des enzymes hépatiques ± hépatomégalie ou foie cirrhotique ± hypertension portale. – Rate : splénomégalie palpable avec hypersplénisme – Appareil digestif : malabsorption avec hypoalbuminémie ± perte de poids. – Os : ostéolyse de grande taille (≥ 2 cm) avec fracture pathologique ± douleur osseuse.

⁴ Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2023 Jul;98(7):1097-1116.

⁵ Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. Hemasphere. 2021 Oct 13;5(11):e646.

⁶ Jennings SV, Slee VM, Zack RM, Verstovsek S, George TI, Shi H, et al. Patient perceptions in mast cell disorders. Immunol Allergy Clin North Am 2018;38(3):505-25.

Dans le cas de la MSI, il n'y a pas de signes de charge élevée en mastocytes (signes B) ni de dysfonctionnement d'organes (signes C)⁷. Un seul critère C est nécessaire pour porter le diagnostic de mastocytose systémique agressive, donc une forme de mastocytose avancée. Deux critères B sont nécessaires pour porter le diagnostic de mastocytose bordeline (smoldering).

Dans 80 % des cas, la MSI se manifeste par des lésions cutanées typiques². La MSI sans lésions cutanées (20%) peut se présenter cliniquement avec : des symptômes d'activation mastocytaire intéressant au moins deux organes et évoluant de façon récurrente et/ou chronique, des anaphylaxies pour lesquelles un allergène n'est pas identifié, une ostéoporose précoce et/ou des fractures vertébrales liées à un faible traumatisme sans cause classique d'ostéoporose, hépato-splénomégalie ou cytopénies.²

Les MSI ont davantage l'évolution d'une maladie inflammatoire chronique que celle d'un syndrome prolifératif. La survie chez les patients ayant une mastocytose indolente symptomatique est quasi-normale mais le handicap est parfois important et peut avoir un impact sur la qualité de vie².

Épidémiologie

La prévalence de tous les types de mastocytose systémique en Europe est estimée à 1/10 000, avec une prévalence de la mastocytose systémique indolente estimée à 0,8/10 000³.

Les patients ayant une mastocytose systémique indolente peuvent évoluer vers une mastocytose systémique avancée dans 2 % des cas³.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif principal de la prise en charge de la mastocytose systémique indolente (MSI) symptomatique est de contrôler les symptômes, les comorbidités et de favoriser la régression de la gêne fonctionnelle liée à la maladie².

La prise en charge vise en premier lieu à l'éviction des facteurs déclenchant des symptômes (alimentaires, médicamenteux, environnementaux...)².

En l'absence de traitement curatif, le traitement est essentiellement symptomatique et vise à limiter les symptômes en rapport avec l'activation et la libération des médiateurs mastocytaires et l'infiltration tissulaire des mastocytes pathologiques. Il est adapté à chaque patient selon la sévérité des symptômes d'activation mastocytaire et le handicap perçu par le patient.

En raison de l'hétérogénéité des manifestations cliniques de la MSI, les patients reçoivent de nombreux traitements symptomatiques (anti-H1, anti-H2, stabilisateurs des membranes mastocytaires (cromoglycate) et/ou anti-leucotriènes, antalgiques...) dont l'utilisation à long terme est parfois associée à de nombreux effets indésirables.

Chez les patients ayant une MSI avec symptômes d'activation mastocytaire handicapants, en cas d'échec de la première ligne du traitement symptomatique, un traitement par omalizumab (hors AMM) ou l'inclusion dans un protocole thérapeutique avec un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) peuvent être discutés².

En cas d'impossibilité d'inclusion dans une étude clinique et d'échec ou intolérance à l'omalizumab, l'utilisation d'un traitement par peg-interféron alpha ou cladribine, utilisés en dehors de l'AMM, de façon empirique, peut être discutée². La prescription de ces traitements doit être faite après discussion en

⁷ Orphanet. Mastocytose systémique. Disponible sur : <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/2467#:~:text=Les%20crit%C3%A8res%20de%20consensus%20pour,coloration%20des%20biopsies%20%C3%A0%20la> [consulté le 05/07/2024]

réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) des mastocytoses², compte-tenu des effets indésirables et de l'immunodépression associée.

La rapamycine peut aussi avoir un intérêt chez les patients ayant la mutation KIT D816V, et doit faire l'objet d'une discussion de prescription lors de la RCP Nationale².

Des ITK peuvent être également proposés chez certains patients (hors AMM). L'imatinib, inefficace lorsque le patient est porteur de la mutation KIT D816V peut être proposé dans les mastocytoses systémiques associées aux syndromes hyperéosinophiliques avec présence du gène de fusion FIP1L1-PDGFRa et les mastocytoses systémiques sans mutation de KIT au niveau de l'exon 17². D'autres ITK sont en cours d'évaluation dans le cadre de plusieurs essais cliniques (masitinib, BLU-263).

La midostaurine est utilisée hors AMM dans la mastocytose systémique indolente. Néanmoins, ce traitement est mal toléré notamment au niveau digestif². D'autres études sont nécessaires dans la MSI pour déterminer sa place dans la stratégie².

AYVAKYT (avapritinib) est le premier ITK ayant obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes ayant une MSI accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique.

Les recommandations américaines NCCN 2023⁸ (*National Comprehensive Cancer Network*) indiquent que l'avapritinib est une option de traitement pour les patients atteints d'ISM symptomatique avec une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) d'AYVAKYT (avapritinib) dans l'indication de son AMM, sont les médicaments ou toute autre thérapeutique pouvant être proposés chez les patients adultes pour le traitement des mastocytoses systémiques indolentes (MSI) accompagnées de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique.

➔ Traitements médicamenteux

L'omalizumab est utilisé en hors AMM^{9,10} dans la prise en charge des symptômes d'activation mastocytaire des mastocytoses indolentes (PNDS 2022)². Il est retenu comme CCP.

L'interféron-alpha et la cladribine sont utilisés hors AMM^{11,12,13,14,15,16} et de façon empirique (PNDS 2022)². Ils sont retenus comme CCP.

⁸ NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Systemic Mastocytosis. Version 3.2023 — June 23, 2023.

⁹ Jendoubi F, Gaudenzio N, Gallini A, Negretto M, Paul C, Bulai Livideanu C. Omalizumab in the treatment of adult patients with mastocytosis: A systematic review. 2020 ; 50 : 654-661.

¹⁰ Lemal R, Fouquet G, Terriou L, et al. Omalizumab therapy for mast cell-mediator symptoms in patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019 ; 7 : 2387- 2395.

¹¹ Simon J, Lortholary O, Caillat-Vigneron N, et al. Interest of interferon-alpha in systemic mastocytosis. The French experience and review of the literature. Pathologie biologique. 2004 ; 52 : 249

¹² Casassus P, Caillat-Vigneron N, Martin A, et al. Treatment of adult systemic mastocytosis with interferon-alpha: results of a multicentre phase II trial on 20 patients. Br J Haematol. 2002 ; 119 : 1090-7.

¹³ Laroche M, Livideanu C, Paul C, Alain Cantagrel. Interferon alpha and pamidronate in osteoporosis with fracture secondary to mastocytosis. Am J Med. 2011 ; 124 :776-778

¹⁴ Kluin-Nelemans C. H, Marja Oldhoff J, Van Doormaal J. J, et al. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. Blood. 2003 ; 102 : 4270- 6

¹⁵ Barete S, Lortholary O, Damaj G, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. Blood. 2015 ; 126 : 1009-16.

¹⁶ Ayalew Tefferi, Jaya Kittur, Faiqa Farrukh, et al. Cladribine therapy for advanced and indolent systemic mastocytosis: Mayo Clinic experience in 42 consecutive cases. Br J Haematol. 2021 ; doi: 10.1111/bjh.17932.

La rapamycine est utilisée hors AMM¹⁷ chez les patients ayant la mutation KIT D816V (PNDS 2022)². Elle est retenue comme CCP.

La midostaurine est utilisée hors AMM¹⁸ dans la mastocytose systémique indolente. Néanmoins, le PNDS 2022² indique que des études sont nécessaires pour déterminer la place de la midostaurine dans la stratégie thérapeutique. Elle est retenue comme CCP.

L'imatinib, inefficace lorsque le patient est porteur de la mutation KIT D816V, peut être proposé hors AMM dans les mastocytoses systémiques (MS) associées aux syndromes hyperéosinophiliques avec présence du gène de fusion FIP1L1-PDGFRa et les MS sans mutation de KIT au niveau de l'exon 17. Il n'est pas retenu comme CCP, compte-tenu de son inefficacité chez les patients porteurs de la mutation KIT D816V.

A noter que d'autres ITK (masitinib et BLU-263) sont en cours de développement^{19,20}, et n'ont actuellement pas d'AMM en France.

➔ Traitements non-médicamenteux

Néant.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert dans le traitement des patients adultes atteints de mastocytose systémique indolente accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique. Il persiste donc un besoin de disposer de médicaments efficaces pour contrôler les symptômes, les comorbidités et favoriser la régression de la gêne fonctionnelle liée à la maladie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'AYVAKYT (avapritinib) repose sur **une étude de phase II (PIONEER, NCT03731260)**, randomisée, en double aveugle, multicentrique, comparative versus placebo, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'avapritinib associé aux meilleurs soins de soutien versus placebo associé aux meilleurs soins de soutien, chez les patients atteints d'une mastocytose systémique indolente (MSI) dont les symptômes n'étaient pas contrôlés par le traitement symptomatique optimal.

Le laboratoire a également fourni les données de pharmacovigilance issues du 6^{ème} PBRER (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) couvrant la période du 9 janvier 2023 au 8 juillet 2023 et les données du PGR (Plan de Gestion des risques).

¹⁷ Gabillot-Carré M, Lepelletier Y, Humbert M, et al. Rapamycin inhibits growth and survival of D816V-mutated c-kit mast cells. *Blood*. 2006 ; 108 : 1065-72.

¹⁸ Van Anrooij B, Oude Elberink JNG, et al. Midostaurin in patients with indolent systemic mastocytosis: An open-label phase 2 trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 ; 142 : 1006-1008.e7.

¹⁹ Lortholary O, Chandesris M O, Bulai Livideanu C, et al. Masitinib for treatment of severely symptomatic indolent systemic mastocytosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2017 ; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31403-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31403-9).

²⁰ Mariana Castells, Tuan Dong Si, Vishwa Bhavsar, Kevin He, Cem Akin. A Phase 2/3 Study of BLU-263 in Patients with Indolent Systemic Mastocytosis or Monoclonal Mast Cell Activation Syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Volume 149, Issue 2, Supplement. 2022.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude PIONEER

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, en 3 parties, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'avapritinib associé aux meilleurs soins de soutien versus placebo associé aux meilleurs soins de soutien, chez les patients atteints de mastocytose systémique indolente (MSI) dont les symptômes n'étaient pas contrôlés par le traitement symptomatique optimal.

L'étude s'est déroulée en 3 parties :

- **Partie 1** : l'objectif était de déterminer la dose optimale d'avapritinib à utiliser dans les parties 2 et 3 de l'essai, chez les patients atteints de MSI. L'avapritinib (25, 50 ou 100 mg) ou un placebo a été administré en cycles de 28 jours pendant au moins 12 semaines avant de passer à la partie 3.
- **Partie 2** : l'objectif était de déterminer la variation moyenne du score total des symptômes de la mastocytose systémique indolente (ISM-SAF TSS) entre le début de l'étude et le premier jour du cycle 7 (C7J1), comparativement au placebo. La durée prévue de la partie 2 était d'environ 38 semaines, dont une période de sélection allant jusqu'à 14 semaines et une période de traitement d'au moins 24 semaines (C7J1).
- **Partie 3** : il s'agit d'une phase d'extension, en ouvert. L'objectif était d'évaluer la sécurité et l'efficacité avec un suivi prolongé de l'avapritinib chez les patients atteints de MSI. Une fois que tous les patients avaient terminé la partie 1, ou lorsque chaque patient de la partie 2 avait terminé ses évaluations au C7D1, les patients avaient la possibilité d'être inclus dans la partie 3, dans laquelle tous les patients recevaient 25 mg d'avapritinib associé aux meilleurs soins de soutien (switch de placebo vers avapritinib pour les patients du groupe comparateur). Les patients pouvaient être traités jusqu'à 5 ans (comprenant les parties 1 et 2).

Les parties 1 et 2 étaient indépendantes, méthodologiquement et statistiquement.

Partie 2

Sur le critère principal, pour tester l'hypothèse nulle d'une variation moyenne du TSS de – 10 dans le groupe placebo, versus l'hypothèse alternative d'une variation moyenne du TSS de – 19,7 dans le groupe avapritinib, avec un écart type de la variation moyenne du TSS supposé de 20, un risque alpha unilatéral de 0,025, et un ratio de randomisation de 1:2, 204 patients devaient être inclus pour avoir une puissance > 90 % en utilisant un test t sur 2 échantillons indépendants.

La Différence Minimale Cliniquement Pertinente (DMCP) : l'analyse de la DMCP a été réalisée par une organisation externe (Adelphi Values) à l'aide de données groupées en insu à C7J1 provenant de patients des parties 1 et 2, générant des estimations de la DMCP pour le TSS allant de 6 à 10 points, la limite inférieure étant basée sur l'approche ETM (erreur-type de la mesure) et la limite supérieure sur l'approche ½ écart-type.

La randomisation (partie 2) a été stratifiée sur le taux de tryptase sérique au dépistage (< 20 ng/mL vs ≥ 20 ng/mL).

L'étude a débuté le 16/04/2019 (1^{er} patient inclus) et le dernier patient a été inclus le 06/01/2022. La fin de l'étude est prévue pour 2027 (analyse finale).

Une analyse intermédiaire a eu lieu le 27/12/2019 pour déterminer la dose optimale d'avapritinib (partie 1). Les résultats de cette analyse ne seront pas détaillés dans cet avis.

Une 2ème analyse intermédiaire (résultats d'efficacité et de tolérance – partie 2 et 3) a eu lieu le 23/06/2022. Les résultats de cette analyse seront détaillés dans cet avis.

Une analyse additionnelle de suivi supplémentaire de près d'un an a été réalisée le 07/04/2023 (partie 3).

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Diagnostic confirmé de la MSI,
- Symptômes modérés à sévères sur le score total des symptômes (TSS)²¹ du formulaire d'évaluation des symptômes (ISM-SAF)²² au cours de la période d'éligibilité de 14 jours²³. Le score TSS minimum pour l'éligibilité était ≥ 28 .
- Patients ayant au moins un symptôme qui n'est pas contrôlé de façon adéquate par au moins 2 traitements symptomatiques (anti-H1, antiH2, inhibiteurs de la pompe à protons, inhibiteurs de leucotriènes, cromoglycate de sodium, corticoïdes ou omalizumab).

Traitements reçus

Un total de 212 patients a été randomisé dans la partie 2 (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- Groupe avapritinib (n = 141) : **avapritinib 25 mg**, voie orale, un fois par jour (posologie de l'AMM), en cycles de 28 jours, pendant 6 cycles, associé aux meilleurs soins de soutien.
- Groupe placebo (n = 71) : placebo administré par voie orale, une fois par jour, en cycles de 28 jours, pendant 6 cycles, associé aux meilleurs soins de soutien.

Dans la partie 3, les patients avec aggravation des symptômes pouvaient augmenter la dose d'avapritinib si les critères d'escalade de dose étaient remplis.

Les patients recevaient le traitement de l'étude jusqu'à une progression de la maladie, toxicité, décès, grossesse, décision du médecin, retrait du consentement ou la fin de l'étude.

Population de l'étude

Partie 1 : 40 patients ont été inclus et ont reçu avapritinib 25 mg ou 50 mg ou 100 mg. La dose optimale d'avapritinib a été de 25 mg. Parmi ces patients, 34 ont intégré la phase 3 et ont reçu un traitement par avapritinib 25 mg.

Partie 2 : 212 patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir l'avapritinib 25 mg (n=141) ou le placebo (n=71), en association avec les meilleurs soins de soutien (population ITT- partie 2). Parmi ces patients, 201 ont intégré la partie 3 et ont reçu un traitement par avapritinib 25 mg, en ouvert (136 du groupe avapritinib vs 66 du groupe placebo).

La majorité des patients inclus étaient des femmes (70,9 % vs 76,1 %). Le pourcentage de patients âgés de plus de 65 ans étaient plus élevé dans le groupe placebo (15,5 % vs 6,4 % dans le groupe avapritinib).

²¹ Les scores vont de 0 à 110, les chiffres les plus élevés indiquant des symptômes plus sévères.

²² L'ISM-SAF est un questionnaire PRO (Patient Reported Outcome) spécifique à la MSI, développé par le laboratoire, les autorités, les patients, les experts cliniciens, et accepté par l'EMA (annexe 1), compte tenu des symptômes individuels et variables de la MSI qui ne peuvent pas être capturés par d'autres questionnaires génériques. Ce questionnaire a été rempli quotidiennement. Il évalue la sévérité de 11 symptômes de la MSI : les douleurs abdominales, les nausées, la diarrhée, les tâches cutanées, les démangeaisons, les flushs, la fatigue, les douleurs osseuses, la confusion mentale (c'est-à-dire les troubles de la mémoire et/ou la difficulté à se concentrer ou à traiter les données), les céphalées et les vertiges. Il est utilisé exclusivement dans les études sponsorisées par le laboratoire Blueprint.

²³ Les patients ont rempli l'ISM-SAF tous les jours pendant 4 semaines, à l'aide d'un appareil, à compter de la date du consentement éclairé, période pendant laquelle les médicaments symptomatiques ont été optimisés et stabilisés. Une fois les médicaments symptomatiques optimisés, l'ISM-SAF a été rempli quotidiennement pendant 14 jours supplémentaires afin de déterminer l'éligibilité du patient à l'essai. La sévérité des symptômes de base a été évaluée pendant les 14 jours précédant immédiatement la première dose du médicament alloué (C1J1). La moyenne des 14 jours a été utilisée comme TSS de référence du patient.

Le pourcentage de patients ayant des symptômes sévères (ISM-SAF ≥ 42) a été comparable entre les deux groupes (61,7 % vs 63,4 %). Les autres caractéristiques des patients ont été également comparables entre les 2 groupes.

Partie 3 (phase d'extension, en ouvert) : 235 patients ont été suivis (34 ayant complété la partie 1 et 201 ayant complété la partie 2). Tous les patients ont été traités par avapritinib 25 mg [parmi lesquels 75 patients (32 %) ont permuté du groupe placebo vers avapritinib 25 mg²⁴, 143 patients (61 %) avaient reçu avapritinib 25 mg, 8 patients ont permuté du groupe avapritinib 50 mg vers 25 mg et 9 patients du groupe avapritinib 100 mg vers 25 mg]. A la date d'analyse des résultats (23/06/2022), 221 patients étaient toujours traités et 14 patients ont arrêté l'étude [principaux motifs : survenue d'un EI (n=5), maladie évolutive (n=2) et retrait du consentement (n=2)]. Lors de la dernière actualisation des données (07/04/2023), 211 patients étaient toujours traités (partie 3).

Traitements antérieurs

Les traitements antérieurs les plus fréquemment utilisés pendant la partie 2 étaient : l'interféron alpha (6,4 % dans le groupe avapritinib vs 11,3 % dans le groupe placebo), la midostaurine (5,7 % vs 2,8 %), la cladribine (5,0 % vs 2,8 %) et l'imatinib (5,0 % vs 1,4 %).

Traitements concomitants (meilleurs soins de support)

Tous les patients des groupes avapritinib et placebo ont été traités avec au moins 2 médicaments symptomatiques conformément aux critères d'inclusion (partie 2).

Les plus fréquemment utilisés ont été : les antihistaminiques et les traitements des ulcères/RGO.

Critères de jugement (partie 2)

Le critère de jugement principal était la variation moyenne du score total des symptômes (TSS)²¹ du questionnaire ISM-SAF²² entre le niveau de base à l'inclusion²⁵ et la semaine 24 (qui correspond au C7J1).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

1. Le pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % du taux de tryptase sérique,
2. Le pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % de la fraction de l'allèle variant KIT D816V dans le sang périphérique au C7J1 ou indétectable ($< 0,02$ %) chez ceux avec une mutation détectable initialement,
3. Le pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % du score TSS,
4. Le pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 30 % du score TSS,
5. Le pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50 % des mastocytes dans la moelle osseuse à C7D1 ou aucun agrégat chez ceux ayant initialement des agrégats.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

²⁴ Ces patients ont reçu un placebo dans la partie 1 ou la partie 2 et ont reçu 25 mg dans la partie 3

²⁵ Les patients ont rempli l'ISM-SAF tous les jours pendant 4 semaines à compter de la date du consentement éclairé, période pendant laquelle les médicaments symptomatiques ont été optimisés et stabilisés. Une fois les médicaments symptomatiques optimisés, l'ISM-SAF a été rempli quotidiennement pendant 14 jours supplémentaires afin de déterminer l'éligibilité du patient à l'essai. La sévérité des symptômes de base a été évaluée pendant les 14 jours précédant immédiatement la première dose du médicament alloué (C1J1). La moyenne des 14 jours a été utilisée comme TSS de référence du patient.

Résultats sur le critère de jugement principal (partie 2)

A l'inclusion, les patients du groupe avapritinib et du groupe placebo avaient un TSS moyen respectif de 50,17 (écart-type = 19,15) et de 52,43 (écart-type = 19,82).

La variation moyenne²⁶ du TSS ISM-SAF entre l'inclusion et la semaine 24 (C7J1) a été de -15,58 (écart-type = 1,54) dans le groupe avapritinib et de -9,15 (écart-type = 2,01) dans le groupe placebo. La différence absolue entre les deux groupes a été statistiquement significative avec une différence de -6,43 points, IC_{95%} = [-10,90, -1,96], p unilatéral = 0,003 (population ITT).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (partie 2)

Avapritinib a été statistiquement supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment le pourcentage des patients ayant une réduction $\geq 50\%$ du TSS ISM-SAF (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude PIONEER – population ITT

	Avapritinib 25 mg	Placebo	Odds ratio	
	n/N (%) IC _{95%}	n/N (%) IC _{95%}	Valeur IC _{95%}	p
Pourcentage de patients avec réduction $\geq 50\%$ de la tryptase sérique	76/141 (53,9) [45,3 ; 62,3]	0/71 (0,0) [0,0 ; 5,1]	NE [30,59 ; NE]	< 0,0001
Pourcentage de patients avec réduction $\geq 50\%$ de la fraction de l'allèle variant KIT D816V ou indétectable (< 0,02%), pour les patients ayant une mutation détectable au départ*	80/118 (67,8) [58,6 ; 76,1]	4/63 (6,3) [1,8 ; 15,5]	39,34 [10,93 ; 140,56]	< 0,0001
Pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ du TSS	35/141 (24,8) [17,9 ; 32,8]	7/71 (9,9) [4,1 ; 19,3]	3,10 [1,24 ; 8,64]	0,005
Pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 30\%$ du TSS	64/141 (45,4) [37,0 ; 54,0]	21/71 (29,6) [19,3 ; 41,6]	2,07 [1,08 ; 3,99]	0,009
Pourcentage de patients avec une réduction $\geq 50\%$ des mastocytes dans la moelle osseuse ou sans agrégats, pour ceux ayant des agrégats au départ**	56/106 (52,8) [42,9 ; 62,6]	13/57 (22,8) [12,7 ; 35,8]	4,74 [2,06 ; 11,45]	< 0,0001

*cette analyse a été limitée aux patients ayant une mutation détectable à l'inclusion

**cette analyse a été limitée aux patients ayant des agrégats à l'inclusion

Données d'efficacité avec un suivi supplémentaire de près d'un an – partie 3 (phase d'extension, en ouvert)

Dans la partie 3 de l'étude, tous les patients ont reçu l'avapritinib 25 mg.

Lors de l'analyse de suivi (7 avril 2023), 211 patients étaient toujours traités.

A titre indicatif, chez les patients issus du groupe avapritinib 25 mg (partie 1 ou 2), la variation moyenne du TSS après 24 semaines de traitement était de -16,89 points (n=141) et de -20,42 points après 48 semaines (n=128). Chez les patients issus du groupe placebo (partie 1 ou 2), la variation moyenne du TSS après 24 semaines de traitement était de -11,03 points (n=72) et de -11,82 points après 48 semaines (n=56). A un an de suivi, 35,8 % (n=24/67) des patients issus du groupe 25 mg (partie 1 ou 2) et 21,1 % (n= 4/19) des patients issus du groupe placebo ont obtenu une réduction $\geq 50\%$ du TSS.

²⁶ La variation moyenne entre C7J1 et le niveau de base provient de l'estimation de la moyenne des moindres carrés du modèle ANCOVA qui tient compte du facteur de stratification (tryptase) et du statut de la MSI à l'inclusion (modérée vs sévère).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PIONEER dans des analyses exploratoires à l'aide de 5 questionnaires : PGIS²⁷, PGIC²⁸, SF-12²⁹, EQ-5D-5L³⁰ et MC-QoL³¹. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Etude PIONEER

Partie 2 – gel des données du 23 juin 2022

Au total, 212 patients ont été inclus dans la population de tolérance³² de la partie 2 (141 dans le groupe avapritinib 25 mg et 71 dans le groupe placebo).

La durée médiane de traitement était similaire dans les deux groupes et était de 5,55 mois (min-max : 0,7-6,5 dans le groupe avapritinib 25 mg et 0,8-6,4 dans le groupe placebo).

Les événements indésirables (EI) décrits-ci après sont les EI observés depuis le début de la partie 2 jusqu'au J1 de la partie 3 (pour les patients inclus dans la partie 3) ou jusqu'à 30 jours après l'arrêt (pour les autres patients).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les 2 groupes ($\geq 10\%$) ont été : les céphalées (19,1 % vs 19,7 %) et les nausées (12,8 % vs 16,9 %).

Le pourcentage des EI de grade ≥ 3 a été comparable entre les deux groupes (21,3 % vs 21,1 %). Le plus fréquemment rapporté a été la réaction anaphylactique qui est une manifestation clinique fréquente de la MSI (2,8 % vs 4,2 %).

Des EI graves (EIG) ont été rapportés chez 5 % versus 11,3 % des patients. Chaque EIG a été rapporté chez au plus un patient.

Le pourcentage des arrêts de traitement après la survenue d'EI a été comparable entre les deux groupes (2,1 % vs 1,4 %).

L'œdème a été l'EI le plus fréquemment rapporté dans le groupe avapritinib 25 mg par rapport au groupe placebo (25,5 % vs 11,3 %). La majorité de ces EI ont été de grade 1 et aucun n'a été de grade ≥ 3 ou n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Des EI cognitifs (EI d'intérêt particulier) ont été rapportés chez 2,8 % vs 4,2 % des patients (notamment une altération de la mémoire ou une amnésie).

Aucun événement d'hémorragie intracrânienne n'a été signalé pendant l'essai et aucun EI d'issue fatale n'a été rapporté.

²⁷ PGIS (Patient's Global Impression of Symptom Severity) est un questionnaire générique permettant d'évaluer la sévérité des symptômes sur une échelle de 0 à 4, les scores les plus élevés indiquant des symptômes plus sévères.

²⁸ PGIC (Patient Global Impression of Change) est un questionnaire générique qui évalue la perception de la maladie par le patient, évaluant les changements liés aux limitations d'activité, aux symptômes, aux émotions et à la qualité de vie globale. Le changement peut être noté sur une échelle de 1 (pas de changement) à 7 (changement important/considérable).

²⁹ Le questionnaire générique SF-12 évalue la santé physique et mentale déclarées par les patients.

³⁰ Il s'agit d'un questionnaire générique comprenant 5 dimensions. Le score varie de 0 « le pire état de santé », à 100 décrit comme « le meilleur état de santé ».

³¹ MC-QoL (Mastocytosis Quality of Life Questionnaire) est un questionnaire spécifique de la Mastocytose, composé de 27 items pour évaluer la QdV des patients atteints de mastocytose cutanée et de MSI.

³² Nombre de patients ayant reçu au moins une dose de traitement de l'étude.

Partie 3 – gel de données du 23 juin 2022

Au total, 235 patients ont été inclus dans la population de tolérance de la partie 3 et ont reçu avapritinib 25 mg (34 ayant complété la partie 1 et 201 ayant complété la partie 2).

A la date d'analyse des résultats (23/06/2022), 221 patients étaient toujours traités et 14 patients ont arrêté l'étude [principaux motifs : survenue d'un EI (n=5), maladie évolutive (n=2) et retrait du consentement (n=2)].

Depuis le début de la partie 3, la durée médiane de traitement chez tous les patients était de 5,59 mois (min-max : 0,0-26,1).

Les événements indésirables (EI) décrits-ci après sont les EI observés depuis le début de partie 3 jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement.

Le pourcentage des EIG a été de 9,4 % chez tous les patients (5,6 % des patients issus du groupe avapritinib 25 mg et 13,3 % des patients issus du groupe placebo, pendant la partie 1 ou 2). Les plus fréquemment rapportés ont été : hypersensibilité (0,9 %), mastocytose (0,9 %) et fièvre (0,9 %).

Le pourcentage des EI de grade 3 a été similaire à celui observé lors de la partie 2 et a été de 17,9 %. La réaction anaphylactique a été l'EI le plus fréquemment rapporté (3,8 %).

La fréquence des EI cognitifs a été similaire à celle observée lors de la partie 2 (2,6 %).

Le pourcentage des arrêts de traitement après la survenue d'EI a été de 1,3 %.

Aucun EI d'issue fatale n'a été rapporté.

Analyse de suivi – gel des données du 7 avril 2023

Lors de la dernière actualisation des données avec un recul supplémentaire de près d'un an (07/04/2023), 211 patients étaient toujours traités (partie 3). Les principales raisons d'arrêt de traitement ont été le retrait de consentement et la survenue d'EI (n=7 pour chacun).

L'analyse a été réalisée chez tous les patients des parties 1/2/3 ayant reçu au moins une dose d'avapritinib, qu'ils aient ou non intégré la partie 3.

La durée médiane de traitement chez tous les patients traités par avapritinib (partie 1/2/3, n=246) a été de 18,3 mois (min-max : 0,2-46,1).

Une augmentation de la fréquence des EI de grades ≥ 3 a été observée par rapport à l'analyse du 23 juin 2022 (41,5 % chez tous les patients traités par avapritinib). La réaction anaphylactique et l'hypertension artérielle ont été les EI le plus fréquemment rapportés (7,3 % et 4,1 %).

Un EI d'issue fatale a été rapporté (syndrome de défaillance multiviscérale causé par une anaphylaxie) et a été considéré comme non lié au traitement.

Données du PSUR et du PGR

AYVAKYT (avapritinib) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR). Les risques importants identifiés ou potentiels et les informations manquantes du PGR version 4.3 sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Risques importants identifiés et potentiels et informations manquantes issus du PGR

Risques importants identifiés	– Hémorragie intracrânienne (GIST et AdvSM). – Effets cognitifs (GIST et AdvSM). – Interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs ou inducteurs modérés ou forts du CYP3A (toutes les indications).
--------------------------------------	--

Risques importants potentiels	– Hémorragie intracrânienne (MSI). – Effets cognitifs (MSI). – Toxicité cardiaque, y compris allongement de l'intervalle QT (toutes les indications). – Toxicité embryofœtale (toutes les indications).
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (toutes les indications). – Interactions médicamenteuses avec les substrats du CYP3A (toutes les indications).

AdvSM : mastocytose systémique avancée, GIST : tumeur stromale gastro-intestinale.

Selon les données du PBRER N° 6 (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*), couvrant la période du 9 janvier 2023 au 8 juillet 2023, l'exposition cumulée depuis la commercialisation d'avapritinib a été de 1806 patients-années. Un signal de cataracte a été identifié puis réfuté. Aucun autre nouveau signal n'a été rapporté.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

AYVAKYT (avapritinib) s'administre par voie orale sous forme de comprimés.

3.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

➔ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
BLU-285-1408	Etude de sécurité chez des patients atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) ayant déjà été traités dans d'autres études cliniques d'avapritinib	Fin 2024
BLU-285-1406	Etude observationnelle de tolérance post-autorisation chez des patients atteints de GIST	2027
NCT04927260 AVIATOR	Registre français pour le suivi à long terme des patients atteints de GIST avec mutation PDGFRA D842V.	Q2 2024
BLU-285-3101 (« ROVER »)	Phase I/II Etude monobras pour évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale de l'avapritinib chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides avec une mutation KIT ou PDGFRA	2026

4. Discussion

Au total, AYVAKYT (avapritinib) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase II randomisée, en double aveugle (PIONEER) conduite chez 212 patients atteints de mastocytose systémique indolente (partie 2 de l'étude), qui avaient des symptômes modérés à sévères non contrôlés par le traitement symptomatique optimal :

- sur le critère de jugement principal : la variation moyenne du score TSS ISM-SAF entre l'inclusion et la semaine 24 (C7J1). La différence absolue entre les deux groupes a été statistiquement significative et a été de -6,43 points, IC_{95%} = [-10,90, -1,96], p unilatéral = 0,003.

Il est à noter que la différence minimale cliniquement pertinente a été estimée entre 6 et 10 points³³.

- sur les cinq critères secondaires hiérarchisés, notamment le pourcentage des patients ayant une réduction ≥ 50 % du TSS ISM-SAF (24,8 % dans le groupe avapritinib 25 mg versus 9,9 % dans le groupe placebo, OR = 3,10, IC_{95%} = [1,24 ; 8,64]), p=0,005).

Tous les patients inclus dans cette étude ont été traités avec au moins 2 médicaments symptomatiques, conformément aux critères d'inclusion. Plus de la moitié des patients inclus avaient des symptômes sévères³⁴ (61,7 % dans le groupe avapritinib vs 63,4 % dans le groupe placebo). On note par ailleurs, qu'aucun patient n'a été traité par omalizumab avant l'inclusion.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la pertinence clinique de la différence observée entre le groupe avapritinib et le groupe placebo, en termes de variation moyenne du score TSS ISM-SAF, critère de jugement principal (-6 points de score TSS ISM-SAF mesuré sur une échelle de 110 points),
- la difficulté de distinguer à travers ce résultat le poids de chacun des items inclus dans cette modification du score,
- la pertinence clinique des critères de jugement secondaires hiérarchisés (taux de tryptase sérique, la réduction de la fraction de l'allèle variant KIT D816V et la réduction des mastocytes dans la moelle osseuse) et leur corrélation non établie avec une diminution des symptômes de la maladie,
- l'absence de comparaison lors du suivi supplémentaire de près d'un an (partie 3 de l'étude),
- la modification tardive du critère de jugement principal (amendement 9), dans le mois qui précède le gel de base,
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- le profil de tolérance essentiellement marqué par la survenue de réactions anaphylactiques, qui sont également des manifestations fréquentes de la mastocytose systémique indolente.
- les données de tolérance limitées en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 2 ans pour une pathologie indolente.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

³³ L'analyse de la différence minimale cliniquement pertinente a été réalisée par une organisation indépendante (Adelphi Values) à l'aide de données groupées en insu à C7J1 provenant de patients des parties 1 et 2, générant des estimations de la DMCP pour le TSS allant de 6 à 10 points, la limite inférieure étant basée sur l'approche ETM (erreur-type de mesure) et la limite supérieure sur l'approche ½ écart-type.

³⁴ score TSS ISM-SAF ≥ 42

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

AYVAKYT (avapritinib) est une nouvelle modalité de prise en charge des patients adultes atteints de mastocytose systémique indolente accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La mastocytose systémique indolente, accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique, est une maladie rare avec une survie quasi normale, mais un handicap parfois important,
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré, compte-tenu de la différence modeste observée entre le groupe avapritinib et le groupe placebo, en termes de variation moyenne du score TSS ISM-SAF entre l'inclusion et la semaine 24 (-6 points de score TSS ISM-SAF mesuré sur une échelle de 110 points),
- ➔ Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge des patients adultes atteints de mastocytose systémique indolente accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu d'une démonstration de supériorité par rapport au placebo, en termes de variation moyenne du score TSS ISM-SAF entre l'inclusion et la semaine 24 (-6 points de score TSS ISM-SAF mesuré sur une échelle de 110 points), mais avec des limites quant à la pertinence clinique de cette différence modeste,
- le recul limité dans le temps des données d'efficacité et de tolérance disponibles (durée médiane de traitement de 18 mois dans l'étude),
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

AYVAKYT (avapritinib) n'est pas 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 AYVAKYT 25 mg (avapritinib), comprimé pelliculé, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de AYVAKYT 25 mg (avapritinib), comprimé pelliculé, 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 pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- d'une démonstration de la supériorité d'AYVAKYT (avapritinib) par rapport au placebo, administrés en association aux meilleurs soins de soutien sur :
 - la variation moyenne du score TSS ISM-SAF entre l'inclusion et la semaine 24, critère de jugement principal (la différence absolue = -6,43 points, IC_{95%} = [-10,90, -1,96], p = 0,003),
 - les cinq critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment le pourcentage des patients ayant une réduction ≥ 50 % du TSS ISM-SAF (24,8 % dans le groupe avapritinib 25 mg versus 9,9 % dans le groupe placebo, OR = 3,10, IC_{95%} = [1,24 ; 8,64]), p = 0,005),

et malgré :

- la pertinence clinique limitée de la différence observée entre le groupe avapritinib et le groupe placebo, en termes de variation moyenne du score TSS ISM-SAF entre l'inclusion et la semaine 24, critère de jugement principal (-6 points de score TSS ISM-SAF mesuré sur une échelle de 110 points),
- l'absence de corrélation établie entre les critères de jugement secondaires concernant les biomarqueurs et la réponse clinique (taux de tryptase sérique, la réduction de la fraction de l'allèle variant KIT D816V et la réduction des mastocytes dans la moelle osseuse),
- l'absence de comparaison lors du suivi supplémentaire de près d'un an (partie 3 de l'étude),
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- le profil de tolérance essentiellement marqué par la survenue de réactions anaphylactiques, qui sont également des manifestations fréquentes de la mastocytose systémique indolente,
- les données de tolérance limitées en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 2 ans,

la Commission considère que AYVAKYT (avapritinib) 25 mg, comprimé pelliculé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (paragraphe 2.2).

5.5 Population cible

La population cible d'AYVAKYT (avapritinib) correspond aux patients adultes atteints de mastocytose systémique indolente (MSI) accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique. La prévalence de tous les types de mastocytose systémique en Europe est estimée à 1/10 000, avec une prévalence de la mastocytose systémique indolente estimée à 0,8/10 000³⁵.

On ne dispose pas de données françaises précises et robustes sur la part des patients adultes atteints de mastocytose systémique indolente (MSI) accompagnée de symptômes modérés à sévères qui ne sont pas contrôlés de façon adéquate par un traitement symptomatique.

Une étude nationale a été réalisée en 2023 par le centre de référence des mastocytoses (CEREMAST) sur l'épidémiologie et la prise en charge de la mastocytose chez les patients adultes³⁵. Il s'agit d'une enquête réalisée en France entre le 11 juillet 2023 et le 1 septembre 2023 auprès des médecins spécialistes en charge de traiter les patients atteints de mastocytose.

Après extrapolation à la population française, et malgré les limites de cette estimation [résultats d'une enquête, non-exhaustivité des centres et taux faible des répondants (19 %) ...], le nombre de patients atteints de mastocytose systémique indolente serait de 2 975 patients.

Cette étude a également estimé que le nombre de patients atteints de mastocytose avec atteinte cutanée sans exploration médullaire serait de 1 284 patients. Il est estimé que 90 %³⁵ des patients atteints de mastocytose avec atteinte cutanée sans exploration médullaire seraient classés dans la MSI si l'exploration médullaire était réalisée, ce qui représente 1156 patients.

Au total, le nombre des patients atteints de MSI serait de 4 131 patients.

Selon les résultats de cette étude, 53 % des patients atteints de MSI avaient des symptômes modérés à sévères, soit 2 189 patients. Parmi eux, 36 % étaient insuffisamment contrôlés avec les traitements symptomatiques en raison d'un manque d'efficacité, soit 788 patients.

La population cible d'AYVAKYT dans cette indication est estimée à 788 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnement

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

³⁵ Etude nationale du centre de référence des mastocytoses (CEREMAST) sur l'épidémiologie et la prise en charge de la mastocytose chez les patients adultes. Rapport du 22/12/2023

6. Annexes

Annexe 1 : Formulaire d'évaluation des symptômes de la mastocytose systémique indolente – ISM-SAF

Formulaire d'évaluation des symptômes de la mastocytose systémique indolente (FES-MSI)											
Les questions suivantes portent sur votre mastocytose systémique. Veuillez sélectionner une seule réponse, celle qui décrit le mieux vos symptômes au cours des dernières 24 heures.											
Veuillez répondre à toutes les questions et n'en sauter aucune. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses aux questions.											
1. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la sévérité de vos pires douleurs osseuses ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Aucune douleur osseuse La pire douleur osseuse imaginable										
2. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la sévérité de vos pires douleurs abdominales ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Aucune douleur abdominale La pire douleur abdominale imaginable										
3. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la sévérité de vos pires nausées ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Aucune nausée Les pires nausées imaginables										
4. Au cours des dernières 24 heures, quelle était la sévérité des taches sur votre peau à leur pire intensité ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Aucune tache Les pires taches imaginables										

Formulaire d'évaluation des symptômes de la mastocytose systémique indolente (FES-MSI)

Les questions suivantes portent sur votre mastocytose systémique. Veuillez sélectionner une seule réponse, celle qui décrit le mieux vos symptômes au cours des dernières 24 heures.

Veuillez répondre à toutes les questions et n'en sauter aucune. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses aux questions.

5. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la sévérité de vos pires démangeaisons ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Aucune démangeaison				Les pires démangeaisons imaginables						
6. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la sévérité de votre pire rougeur ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Aucune rougeur				La pire rougeur imaginable						
7. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la sévérité de votre pire fatigue ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Aucune fatigue				La pire fatigue imaginable						
8. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la sévérité de vos pires vertiges ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Aucun vertige				Les pires vertiges imaginables						

Formulaire d'évaluation des symptômes de la mastocytose systémique indolente (FES-MSI)

Les questions suivantes portent sur votre mastocytose systémique. Veuillez sélectionner une seule réponse, celle qui décrit le mieux vos symptômes au cours des dernières 24 heures.

Veuillez répondre à toutes les questions et n'en sauter aucune. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses aux questions.

9. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la sévérité de votre pire brouillard mental ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Aucun brouillard mental			Le pire brouillard mental imaginable							
10. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la sévérité de votre pire mal de tête ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Aucun mal de tête			Le pire mal de tête imaginable							
11. Au cours des dernières 24 heures, combien de fois avez-vous eu la diarrhée ?											
	<i>(le participant à l'étude doit saisir le nombre)</i>										
	<i>(Si le participant à l'étude sélectionne « 0 » pour la Q11, veuillez passer à l'écran de fin du questionnaire)</i>										
12. Au cours des dernières 24 heures, quelle a été la sévérité de votre pire diarrhée ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	Aucune diarrhée			La pire diarrhée imaginable							

AYVAKYT 25 mg, 10 juillet 2024

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