

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

avapritinib

AYVAKYT 100, 200 et
300 mg,

comprimé pelliculé

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 28 mai 2025

- Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement de AYVAKYT « 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). »

Place dans la stratégie thérapeutique	AYVAKYT (avapritinib) reste un médicament de 1 ^{ère} intention dans la stratégie thérapeutique des GIST non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	AYVAKYT (avapritinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu : – de la qualité peu robuste de la démonstration initiale de son efficacité en termes de taux de réponse tumorale basée sur les résultats dans un sous-groupe de patients (N = 38) issu d'une étude de phase I ouverte non comparative et sur la comparaison externe avec une cohorte historique non prévue au protocole, – du profil de tolérance de l'avapritinib (nombreux effets indésirables incluant notamment la survenue de troubles neurologiques graves), – des incertitudes sur son effet sur le pronostic, – de l'absence d'évaluation de la qualité de vie,

	– et de l'absence de donnée clinique nouvelle susceptible de remettre en cause l'évaluation initiale, la Commission considère qu'AYVAKYT (avapritinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge 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).
Population cible	La population cible d'AYVAKYT reste estimée à un maximum de 20 patients par an.
Demande de données	La Commission réévaluera l'intérêt thérapeutique d'AYVAKYT (avapritinib) dès que de nouvelles données cliniques permettront de mieux cerner son rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication.
Recommandations particulières	En raison de la complexité de la prise en charge de ces tumeurs rares, la décision de prescription d'AYVAKYT (avapritinib), évaluée pour chaque patient atteint de GIST et porteur de la mutation D842V/PDGFRA, devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives. Le traitement devra être mis en place et suivi par le centre de référence.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 10/03/2021)	9
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	10
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données actualisées de l'étude NAVIGATOR - BLU-285-1101	14
3.3.2 Données du RCP et de pharmacovigilance	14
3.4 Synthèse des données d'utilisation	16
3.4.1 Données du registre français AVIATOR	16
3.4.2 Données en France issues de l'ATU	21
3.4.3 Autres données : étude observationnelle AVARWE	22
3.5 Modification du parcours de soins	23
3.6 Programme d'études	23
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	26
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3 Service Médical Rendu	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.5 Population cible	28
5.6 Demande de données	28
5.7 Autres recommandations de la Commission	28

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 – Mai 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire suite à l'avis conditionnel rendu par la Commission de la transparence le 10/03/2021 dans l'indication suivante : 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). L'avis précisait que « Le maintien de cet avis est conditionné à la soumission des résultats de l'étude de phase III BLU-285-1303 comparant l'avapritinib au régorafénib et les données du registre des patients traités en France. Une réévaluation par la Commission aura lieu dans un délai maximum de 3 ans. »
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « AYVAKYT est indiqué 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). »
DCI (code) Présentations concernées	avapritinib (code L01EX18) AYVAKYT 100 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 147 5 6) AYVAKYT 200 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 147 6 3) AYVAKYT 300 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 147 7 0)
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 européenne centralisée, AMM conditionnelle) : 24/09/2020 dans l'indication « Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) non résécable ou métastatique : AYVAKYT est indiqué 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 AMM pour deux extensions d'indication : – 24/03/2022 : « Mastocytose systémique avancée : 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. » – 12/12/2023 : « 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. » Spécificités ou engagements dans le cadre de l'AMM : AYVAKYT fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) version 4.4.

Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes et services en oncologie médicale ou médecine interne (100 et 200 mg) et aux médecins compétents en cancérologie. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statuts particuliers • Médicament orphelin (17/07/2017) • ATU nominative (21/09/2020) puis de cohorte (du 12 août 2020, début le 21 septembre 2020) – Autres informations • Remboursement sécurité sociale à 100 % et collectivités dans l'indication « 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. » • Remboursement sécurité sociale à 100 % et collectivités 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) ». • En outre, la prise en charge de la spécialité, 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) » est subordonnée à une décision de prescription effectuée après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives. • Le traitement devra être mis en place et suivi par le centre de référence.
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'administration de traitement anticancéreux. ... La dose initiale recommandée d'avapritinib est de 300 mg par voie orale une fois par jour, à jeun. La dose doit être ajustée en fonction de la sécurité d'emploi et de la tolérance. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients peuvent voir leur dose réduite par paliers de 100 mg pour atteindre une dose minimale de 100 mg une fois par jour. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Agent antinéoplasique, inhibiteur de la protéine kinase.
Mécanisme d'action	Inhibiteur de kinase de type 1 qui a démontré une activité biochimique in vitro sur les mutants PDGFRA D842V et KIT D816V associés à une résistance à l'imatinib (GLIVEC), au sunitinib (SUTENT) et au régorafénib (STIVARGA).
Information au niveau international	En Allemagne : l'IQWiG en 2021 a conclu à un avantage supplémentaire non quantifiable dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques chez l'adulte : « les données soumises ne sont pas appropriées pour quantifier le bénéfice supplémentaire, car elles ont été collectées dans un essai à un seul bras sans groupe témoin. »

	Au Royaume-Uni : le NICE en 2021 n'a pas été en mesure de formuler une recommandation sur l'avapritinib (AYVAKIT) pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques chez l'adulte. Blueprint Medicines a retiré sa demande. Aux Etats-Unis : la FDA a octroyé une AMM le 09/01/2020 chez « les adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale non résécable ou métastatique (GIST) portant une mutation de l'exon 18 du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes, y compris des mutations D842. »
Autres indications de l'AMM	AYVAKYT (avapritinib) est également indiqué dans le traitement de la mastocytose systémique avancée, agressive (ASM) ou associée à un néoplasme hématologique (SM-AHN) ou de leucémie à mastocytes (MCL), après au moins un traitement systémique, et dans le traitement de la mastocytose systémique indolente (ISM) chez l'adulte. (Cf. RCP pour les libellés d'indication de l'AMM)
Rappel des évaluations précédentes	La Commission de la Transparence a évalué AYVAKYT (avapritinib) dans le traitement « <i>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)</i> » et a conclu à un SMR IMPORTANT et une ASMR V (absence de progrès thérapeutique). La Commission a conditionné le maintien du SMR IMPORTANT à la réévaluation d'AYVAKYT (avapritinib) dans un délai maximal de 3 ans, sur la base notamment des résultats de l'étude BLU-285-1303 de phase III ouverte, randomisée, en cours, comparant l'avapritinib au régorafénib chez des patients atteints de GIST localement avancés non résécables ou métastatiques (résultats attendus en juin 2021), d'un registre exhaustif recensant tous les patients atteints de GIST non résécable ou métastatique traités par avapritinib (AYVAKYT) en France. La Commission a considéré « qu'en l'état actuel des connaissances, AYVAKYT (avapritinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans cette indication compte tenu de la qualité peu robuste de la démonstration de son efficacité en termes de taux de réponse tumorale basée sur les résultats dans un sous-groupe de patients (N = 38) issu d'une étude de phase I ouverte non comparative et sur la comparaison externe avec une cohorte historique non prévue au protocole, de l'absence d'évaluation de la qualité de vie et, du profil de tolérance de l'avapritinib (nombreux effets indésirables incluant notamment la survenue de troubles neurologiques graves), des incertitudes sur le maintien de l'efficacité et de son effet sur le pronostic ainsi que des incertitudes sur le profil de tolérance au long cours de l'avapritinib. (Avis du 10/03/2021)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 14 mai 2025. • Date d'adoption : 28 mai 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs mésenchymateuses du tube digestif ; elles dérivent des cellules interstitielles de Cajal. 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.

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

Le potentiel évolutif 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 de distinguer les GIST résécables, des GIST non résécables et/ou métastatiques ; l'ablation chirurgicale complète de la tumeur (= résection R0) demeurant à ce jour le meilleur critère pronostique.

Épidémiologie

Les GIST sont rares (incidence annuelle estimée à 1/100 000) et représentent entre 1 et 3% de tous les cancers gastro-intestinaux, mais constituent les tumeurs mésenchymateuses gastrointestinales les plus fréquentes. Elles touchent principalement l'estomac (50-60%) et l'intestin grêle (30-35%), plus rarement le côlon et le rectum (5% des GIST primaires), et l'œsophage (< 1%). L'âge médian de diagnostic est de 60-65 ans.

2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie thérapeutique actuelle des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) dépend du stade de la maladie ; elle diffère selon que ces tumeurs soient localisées (environ 85% des cas) ou non (tumeurs localement avancées ou métastatiques non résécables, 10 à 15% des GIST).

La résection chirurgicale complète de la tumeur est le traitement de référence des formes localisées. L'analyse génétique (recherche de mutation par biologie moléculaire) des tumeurs est primordiale : la présence d'une mutation et le type de mutation sont des facteurs pronostiques importants et influencent l'efficacité du traitement, en particulier en situation métastatique, avec notamment la recherche des mutations des gènes KIT ou PDGFRA.

La prise en charge des patients atteints de GIST avec la mutation PDGFRA/D842V justifie :

- l'avis d'un **centre régional de référence** dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives, notamment pour les cas atypiques ou de prise en charge délicate ou pouvant faire l'objet d'une inclusion dans une étude clinique ;
- la tenue d'une **réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)** pour les décisions thérapeutiques des patients atteints de GIST localement avancées ou métastatiques (avec mutation PDGFRA/D842V) selon le réseau de prise en charge des sarcomes des tissus mous NETSARC.

En raison de la complexité de la prise en charge de ces tumeurs rares, la décision de prescription d'AYVAKYT (avapritinib), évaluée pour chaque patient atteint de GIST et porteur de la mutation D842V/PDGFRA, doit être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives. Le traitement doit être mis en place et suivi par le centre de référence.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Néant.

NB. GLIVEC (imatinib) a une AMM dans le traitement des GIST, avec pour libellés d'indication :

- « le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.
- le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités. »

En pratique clinique, certains patients reçoivent l'imatinib à titre compassionnel dans l'attente des résultats du diagnostic génétique ou des soins de support. **GLIVEC (imatinib) n'est néanmoins pas retenu comme comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il n'est pas efficace en cas de mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).** Il en est de même pour les deux autres inhibiteurs de tyrosine kinase également commercialisés en France dans le traitement des GIST, indiqués en cas d'échec de l'imatinib pour SUTENT (sunitinib) et en 3ème ligne de traitement pour STIVARGA (régorafénib).

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Hormis les soins de support, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans 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). Le besoin médical est donc non couvert.

Il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces en termes de survie globale tout en maintenant la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le premier examen d'AYVAKYT (avapritinib) pour la demande d'inscription dans le traitement des GIST a reposé sur les données d'une seule étude clinique (BLU-285-1101 ; NAVIGATOR), non comparative (étude multicentrique, mono-bras, de phase 1, ouverte), et à titre indicatif car de nature exploratoire, les données de survie issues d'une comparaison rétrospective des résultats de l'étude

NAVIGATOR avec ceux provenant d'un groupe contrôle « historique ». Les résultats de l'étude NAVIGATOR, déjà examinés dans l'avis du 10/03/2021, sont rappelés ci-après.

En réponse aux attentes de la Commission, nouvelles données fournies par le laboratoire :

- **résultats finaux de l'étude de phase III VOYAGER** comparative versus régorafénib conduite chez des patients adultes atteints de GIST non résécable ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par imatinib et un ou deux autres ITK. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'avapritinib comparé au régorafénib chez des patients en 3e ligne ou plus de traitement de leur GIST.
- **résultats actualisés (gel final de la base de données : 01/2021) d'efficacité des données de l'essai de phase I NAVIGATOR - BLU-285-1101 (NCT02508532).**
- données d'efficacité et de tolérance issues d'un **registre français de suivi des patients atteints de GIST avancés (non résécables ou métastatiques)** porteurs d'une mutation D842V/PDGFRA (cohorte prospective et rétrospective du registre AVIATOR), comparant la survie globale des patients sous avapritinib par rapport à celle observée dans une cohorte historique de patients ne recevant pas l'avapritinib (AYVAKYT).
- **données d'utilisation de l'avapritinib**, observationnelles et non comparatives : dans le cadre de la procédure d'ATU puis post-ATU en France, et issue d'une étude observationnelle descriptive, rétrospective et multicentrique recueillies en Espagne entre le 9 juin et le 18 décembre 2023 (6 mois de recul d'utilisation).
- **actualisation des données de tolérance de l'avapritinib.**

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 10/03/2021)

La demande initiale reposait sur **un essai clinique multicentrique de phase I (BLU-285-1101 - NAVIGATOR)**, non comparatif, ouvert, conduit chez des patients atteints de GIST non résécable, avec plusieurs objectifs : déterminer la dose maximale tolérée, puis évaluer l'efficacité et le profil de tolérance de l'avapritinib à la dose maximale tolérée chez des patients atteints d'un GIST avec ou sans mutation PDGFRA. Dans cette seconde partie, 38 patients sur 191 (19,9 %, sous-groupe 2) avaient une tumeur avec la mutation PDGFRA/D842V. Les résultats présentés étaient issus d'une analyse faite le 16/11/2018 (suivi médian de 10,8 mois) complétée d'une seconde analyse faite le 9/03/2020 (26 mois de suivi). Le critère principal d'efficacité a été la proportion de patients ayant eu une réponse globale (complète ou partielle comme meilleure réponse évaluée selon les critères mRECIST 1.1). Les résultats cliniques disponibles pour l'avapritinib dans le traitement des GIST porteuses de la mutation D842V/PDGFRA sont en faveur d'un bénéfice clinique en termes de réponses tumorales partielle et complète sachant qu'aucun traitement efficace n'est actuellement disponible dans les formes non résécables ou métastatiques. Un effet sur la morbi-mortalité est également suggéré par ces données. Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité reste à établir dans l'attente des résultats des études demandées pour cette AMM conditionnelle et aucun impact sur la qualité de vie n'est à ce jour démontré. Néanmoins, au regard de la rareté des GIST porteurs de la mutation pour lesquels la recherche de la mutation fait partie intégrante du diagnostic et de la prise en charge, et au regard des pourcentages de réponse globale élevés bien qu'issus d'une étude préliminaire (faible nombre de patients dans une étude de phase I, faible recul, absence de donnée de comparaison, etc.), la Commission considère qu'AYVAKYT (avapritinib) pourrait apporter une réponse partielle dans l'attente de données complémentaires. Considérant que les données disponibles sont préliminaires avec

notamment des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique d'AYVAKYT (avapritinib) dans la prise en charge, la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la soumission des résultats de l'étude de phase III BLU-285-1303 (étude VOYAGER) comparant l'avapritinib au régorafénib et à la mise en place d'un registre exhaustif des patients atteints de GIST, porteurs de la mutation D842V/PDGFRA et traités par AYVAKYT (avapritinib) en France. Ce registre devra notamment décrire les caractéristiques des patients traités notamment l'âge des patients, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs, l'évolution clinique des patients, la survenue d'événements/effets indésirables et la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite). Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire de l'ensemble des données requises par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle (rapport annoncé pour juin 2021 pour l'étude BLU-285-1303 ; décembre 2021 pour l'étude BLU-285-1101 et décembre 2027 pour l'étude observationnelle). »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude de phase III VOYAGER - BLU-285-1303 : résultats finaux

Objectif et schéma de l'étude

Pour rappel, l'objectif de cette étude de phase III, randomisée, ouverte était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'avapritinib comparativement au régorafénib chez des patients en 3^{ème} ligne ou plus de traitement de leur GIST. L'étude a fait l'objet de 2 publications^{1,2}.

Population de l'étude

Un total de 476 patients ont été randomisés (population ITT) : 240 dans le groupe avapritinib et 236 dans le groupe régorafénib. Parmi eux, 3 patients n'ont pas reçu le médicament alloué (un patient du groupe avapritinib, deux patients du groupe régorafénib dont un perdu de vue). **Parmi les 476 patients inclus, 13 (2,7%) avaient une mutation D842V du gène PDGFRA : 7 (2,9%) dans le groupe avapritinib et 6 (2,5%) dans le groupe régorafénib.**

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP). Le taux de réponse objective était un critère secondaire exploratoire.

Résultats sur le critère de jugement principal

L'analyse intermédiaire de l'essai VOYAGER – BLU-285-1303 (NCT03465722) n'a pas été mentionnée dans l'avis de transparence du 10/03/2021. Les résultats finaux (sans analyse supplémentaire du fait de l'arrêt de l'essai) ont été soumis à l'EMA lors du premier renouvellement d'AMM validé le 23/07/2021.

La durée médiane du traitement était de 8,9 mois dans le sous-groupe de patients atteints de GIST ayant la mutation D842V/PDGFRA. Aucune différence en termes de SSP entre l'avapritinib (médiane de survie sans progression de 4,2 mois) et le régorafénib (médiane de survie sans progression de 5,6

¹ Kang YK et al. Avapritinib Versus Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A Randomized, Open-Label Phase III Study. J Clin Oncol 2021;39(28):3128-3139.

² Serrano C et al. Circulating tumor DNA analysis of the phase III VOYAGER trial: KIT mutational landscape and outcomes in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor treated with avapritinib or regorafenib. Ann Oncol 2023;34(7):615-625.

mois) n'a été mise en évidence (HR = 1,25, IC95% [0,99 ; 1,57], p = 0,55) sur la base des données recueillies le 9/03/2020.

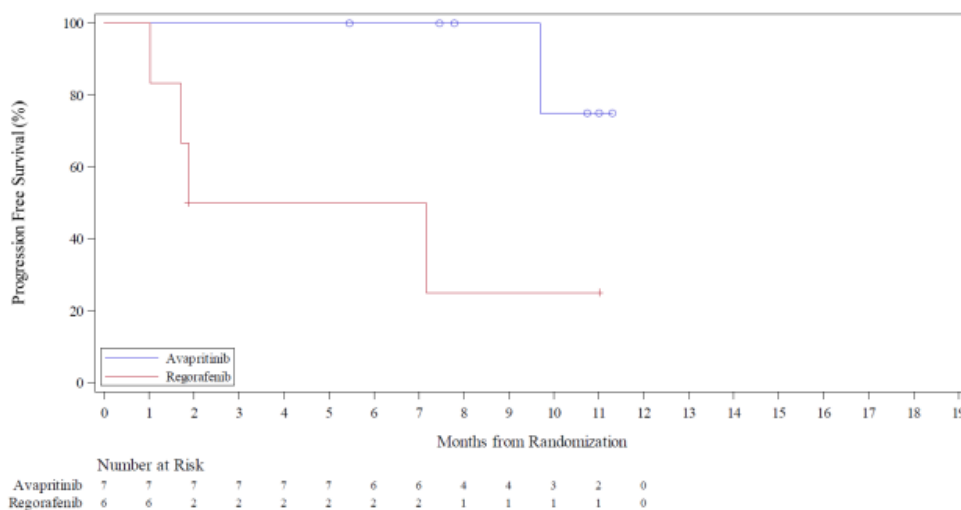
Données pour les 13 patients (sous-groupe) porteurs d'une mutation D842V/PDGFRA :

Tableau 1 : Taux de réponse objective dans le sous-groupe des patients porteurs d'une mutation PDGFRA D842V de l'étude BLU-285-1303 (N = 13)

	Groupe avapritinib n = 7	Groupe régorafénib n = 6
ORR (Réponse complète ou réponse partielle), n (%)	3 (42,9)	0
IC95%	9,9, 81,6	0, 45,9
Réponse complète	0	0
Réponse partielle	3 (42,9)	0
Maladie stable	4 (57,1)	3 (50)
Progression de la maladie	0	1 (16,7)
Non connu	0	2 (33,3)
Bénéfice clinique = proportion de patients ayant une réponse complète, partielle ou une maladie stable pendant ≥ 4 cycles à partir de la première dose de traitement.	100	33,3
IC95%	59-100	4,3-77,7
Durée de la réponse, médiane	NA	Non disponible

Data cut-off : 09/03/2020

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression dans BLU-285-1303 - population ITT, sous-groupe de patients porteurs d'une mutation PDGFRA D842V



Note: o (avapritinib) and + (regorafenib) represent censored observations

Les résultats chez les patients atteints de GIST et porteurs d'une mutation PDGFRA D842V ne sont pas solides et doivent être interprétés avec prudence : ils sont exploratoires car issus d'une analyse en sous-groupe, dans une étude qui n'a pas atteint son objectif principal, et portent sur un effectif de taille très faible.

Qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie n'était pas prévue dans l'étude de phase 3 VOYAGER.

3.2.2.2 Etude de phase I NAVIGATOR BLU-285-1101 : données actualisées

L'essai a débuté en octobre 2015 (1er patient inclus). La date de point pour l'analyse d'efficacité sur le critère principal (ORR) est le 9/03/2020, le gel final de la base de données date du 25/01/2021. Les résultats d'efficacité présentés par le laboratoire concernent les données de survie globale (critère exploratoire) de l'essai de phase I NAVIGATOR - BLU-285-1101 (NCT02508532).

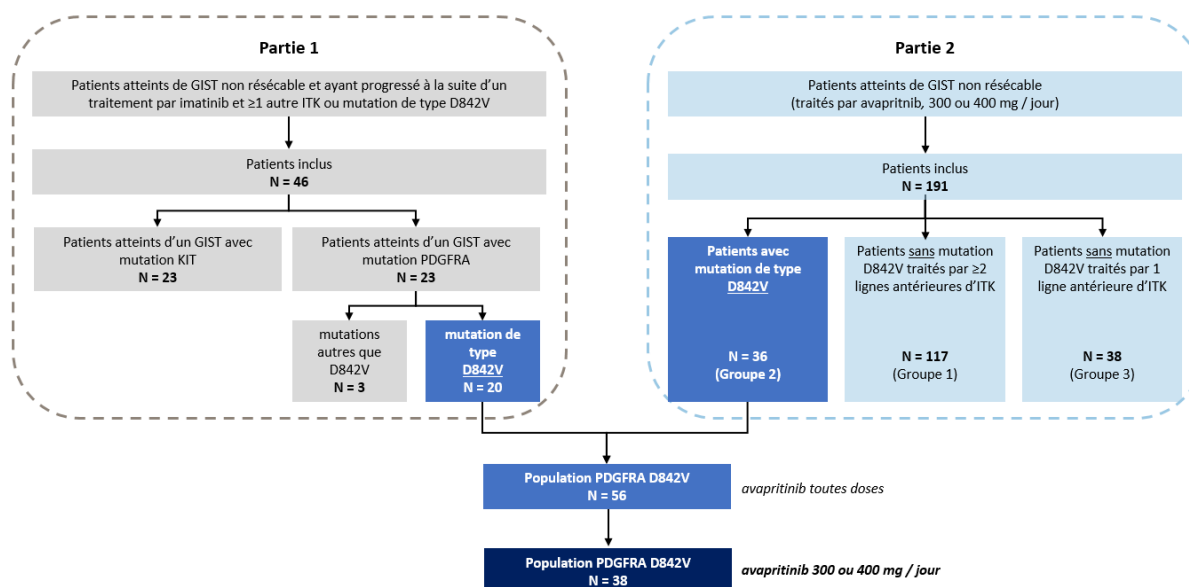
Objectif et schéma de l'étude

Pour rappel, il s'agit d'un essai multicentrique de phase I, de recherche de dose, d'efficacité et de tolérance, non comparatif, ouvert dont l'objectif était d'évaluer la dose maximale tolérée, puis l'efficacité et le profil de tolérance de l'avapritinib chez des patients atteints de GIST non résécable. L'essai a été conduit dans 18 centres dans 9 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 24 patients). Il a comporté 2 parties : partie 1 d'escalade de dose visant à déterminer la dose maximale tolérée et la dose recommandée d'avapritinib pour la partie 2 de l'étude dans laquelle les patients ont été répartis en 3 sous-groupes, dont le sous-groupe 2 de patients ayant un diagnostic de GIST non résécable avec mutation D842V du gène PDGFRA.

Seuls les résultats dans le sous-groupe de patients atteints de GIST non résécable porteurs d'une mutation D842V du gène PDGFRA (population de l'AMM) et ayant reçu l'avapritinib à une posologie de 300 mg/j ou de 400 mg/j³ (dose maximale tolérée), soit 38 patients, sont présentés.

Population de l'étude

Figure 2 : Schéma de l'étude NAVIGATOR



³ Au cours de l'essai, la posologie initialement prévue de 400 mg/j a été diminuée à 300 mg/j selon un amendement au protocole du 13/06/2017.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal (partie 2 de l'étude) était le pourcentage de réponse globale⁴ (ORR ou overall response rate) : il s'agit d'un critère intermédiaire et composite (regroupant réponses partielle ou complète) qui a été évalué selon les critères radiologiques mRECIST 1.1.

Les critères secondaires ont été la durée de réponse⁵ (DOR), la survie sans progression⁶ (SSP ou PFS), le taux de bénéfice clinique⁷ et la survie globale⁸ (SG). En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha global, ces quatre critères de jugement sont exploratoires.

Rappel des résultats sur l'ORR déjà rapportés :

- après un suivi médian de 10,8 mois (analyse du 16/11/2018) :
 - le pourcentage de réponse globale dans le groupe avapritinib a été de 89,5% (IC95% [75,2% ; 97,1%]), avec 7,9 % de réponse complète et 81,6 % de réponse partielle comme meilleure réponse.
 - aucun patient n'a eu de progression de la maladie comme meilleure réponse et la quasi-totalité des patients (97%) ont eu un bénéfice clinique selon les investigateurs.
- après 26 mois de suivi (analyse faite en 03/2020) :
 - le pourcentage de réponse globale a été de 94,7% (IC95% [82,3% ; 99,4%]) avec 13,2% de réponse complète et 81,6% de réponse partielle.
 - deux patients qui avaient eu une réponse initialement partielle comme meilleure réponse ont eu une réponse complète et deux patients qui avaient une maladie stable, ont eu une réponse partielle.

Nouvelles données fournies par le laboratoire

Les nouvelles données d'efficacité, exploratoires, concernent la survie globale (gel final de la base de données, 01/2021). Un total de 250 patients ont reçu l'avapritinib : 46 dans la partie 1 d'escalade de dose et 204 dans la partie 2. Parmi eux, 217 patients ont reçu une dose initiale de 300 mg ou de 400 mg (x1/j) et 38 portaient la mutation D842V du gène PDGFRA. Parmi ces 38 patients, 66% étaient des hommes, 58% âgés de moins de 65 ans, avec un âge médian de 64 ans. Presque tous (97%) avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1, et une maladie métastatique (97%) à l'inclusion. La grande majorité (86,1%) avaient déjà reçu au moins un inhibiteur de tyrosine kinase 1 (ITK), environ 40% ayant reçu deux lignes ou plus de traitement antérieur par ITK. Aucun patient ayant reçu un ITK n'avait eu de réponse complète ou partielle après le dernier traitement par ITK.

Survie globale : la SG médiane n'a pas été atteinte avec 27 patients (71,1%) en vie et une durée médiane de suivi de 33,1 mois à la fin de l'essai. Sur la base des estimations de Kaplan-Meier, les pourcentages de SG estimés étaient de 91,4% à 12 mois, 71,0% à 24 mois et 63,1% à 42 mois.

⁴ L'ORR est défini par la proportion de patients ayant une réponse complète ou partielle comme meilleure réponse. La réponse était évaluée selon les critères radiologiques mRECIST.

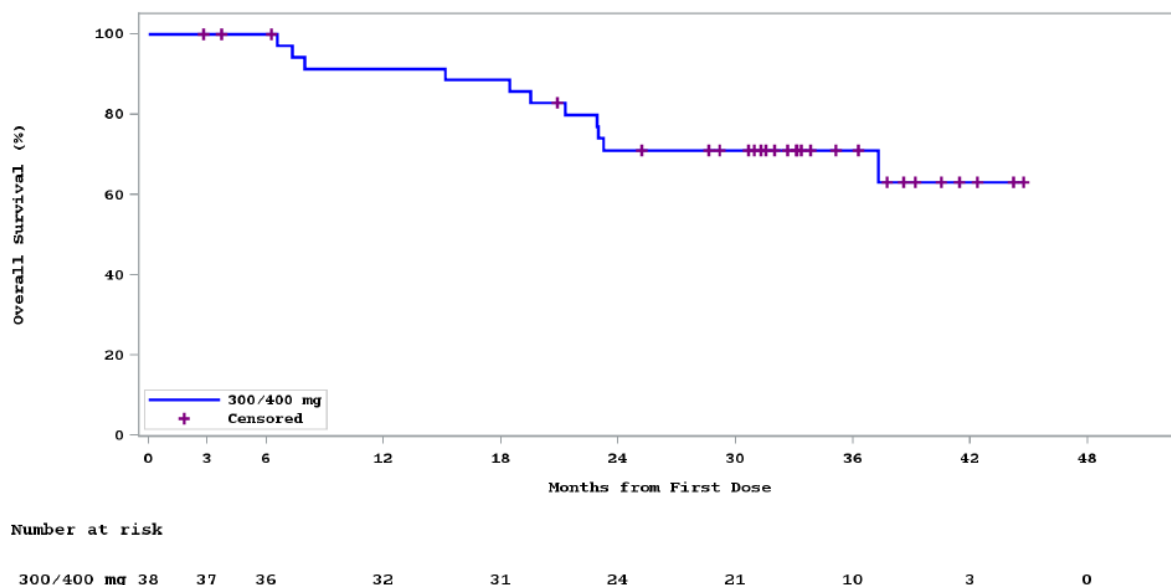
⁵ La DOR est définie par le délai entre la date de la première réponse documentée (réponse partielle ou complète) et la date de survenue d'un événement marqueur de progression (selon les critères mRECIST 1.1.) ou du décès.

⁶ La SSP est définie par le délai entre la date de première dose du traitement et la date de survenue d'un événement marqueur de progression (selon les critères mRECIST 1.1.) ou du décès.

⁷ Le taux de bénéfice clinique est défini par la proportion de patients ayant une réponse complète (CR) ou partielle (PR), ou une maladie stable pendant ≥ 4 cycles à partir de la première dose de traitement (selon les critères mRECIST 1.1.).

⁸ La SG est définie par le délai entre la date de première dose du traitement et celle du décès quelle qu'en soit la cause.

Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale dans BLU-285-1101 (population de tolérance – patients D842V/PDGFRA - dose initiale de 300 mg ou de 400 mg une fois par jour)



Qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie n'était pas prévue dans l'étude de phase I NAVIGATOR.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données actualisées de l'étude NAVIGATOR - BLU-285-1101

A la date du gel final de la base de données (janvier 2021) : la durée moyenne de traitement a été de 103,69 semaines (14,8 mois), et la dose journalière moyenne de 222,4 mg/j chez les 38 patients atteints de GIST non résécable ayant la mutation D842V/PDGFRA et reçu une dose de 300 ou 400 mg/jour d'avapritinib. Parmi eux :

- tous ont eu au moins un EI ; 16 patients ont eu des EIG considérés comme liés au médicament (42,1%). L'EIG lié au traitement le plus fréquent a été l'anémie (7,9%). Les autres EIG ont été observés chez moins de 3% des patients.
- 30 patients (78,9%) ont eu des EI liés au traitement de grade ≥ 3 , le plus souvent une anémie ($n = 12$; 31,6%) et une neutropénie ($n = 6$; 15,8%) ; 14 des 38 patients (36,8%) ont eu au moins 1 EI ayant conduit à l'arrêt du traitement au cours de l'essai.
- 6 décès (15,8%) ont été signalés.

3.3.2 Données du RCP et de pharmacovigilance

Selon les données des PSUR et du 7^{ème} PBRER (**Periodic Benefit-Risk Evaluation Report**) jusqu'au 08/01/2024), 1 396 patients et volontaires sains ont été inclus dans le développement clinique et 1 278 ont effectivement reçu avapritinib. Au total, entre le premier lancement de l'avapritinib aux Etats-Unis le 24/09/2020 et le 08/01/2024, l'estimation post-commercialisation d'AYVAKYT est de 2 451,8 patients/année. **Il n'y a pas de nouveau signal de tolérance identifié depuis le précédent examen.**

Selon le RCP, « la base de données de sécurité comprend 585 patients atteints de GIST (toutes doses confondues), dont 550 patients qui ont reçu de l'avapritinib à une dose initiale de 300 mg ou de 400

mg. » Dans les GIST, les effets indésirables (EI) les plus fréquents, tous grades confondus, pendant le traitement par l'avapritinib à une dose initiale de 300 mg ou 400 mg sont les suivants : **nausées (45 %), fatigue (40 %), anémie (39 %), œdème périorbitaire (33 %), œdème du visage (27 %), hyperbilirubinémie (28 %), diarrhée (26 %), vomissements (24 %), œdème périphérique (23 %), larmolement accru (22 %), diminution de l'appétit (21 %) et troubles de la mémoire (20 %)**. Des **EI graves sont survenus chez 23 % des patients**. Les plus fréquents ont été l'anémie (6 %) et l'épanchement pleural (1 %).

La fatigue, l'encéphalopathie et l'hémorragie intracrânienne (< 1 % chacune) sont les EI les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement. Dans les GIST, 1,3 % des patients ont dû arrêter définitivement le traitement par l'avapritinib en raison d'un effet cognitif.

Le RCP fournit des informations complémentaires relatives à certains effets indésirables et en cas d'utilisation chez les sujets âgés :

Hémorragie intracrânienne

- Une hémorragie intracrânienne (par exemple, un hématome sous-dural, une hémorragie cérébrale et un hématome cérébral) est survenue chez 10 (1,7 %) des 585 patients atteints de GIST (toutes doses confondues) et chez 9 (1,6 %) des 550 patients atteints de GIST qui ont reçu AYVAKYT à une dose initiale de 300 mg ou 400 mg une fois par jour.
- Les événements d'hémorragie intracrânienne (tous grades confondus) se sont produits dans un intervalle allant de 8 à 84 semaines après l'instauration du traitement par AYVAKYT, avec un délai médian de 22 semaines. Le délai médian d'amélioration et de résolution était de 25 semaines pour une hémorragie intracrânienne de grade ≥ 2 .
- Le mécanisme exact est inconnu. Il n'y a pas de données d'études cliniques utilisant l'avapritinib chez des patients ayant des métastases cérébrales.

Effets cognitifs

- Des effets cognitifs sont apparus chez 194 (33 %) des 585 patients atteints de GIST (toutes doses confondues) et chez 182 (33 %) des 550 patients atteints de GIST qui ont reçu AYVAKYT à des doses initiales de 300 ou 400 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4). Chez les patients ayant présenté un événement (tous grades confondus), le délai médian d'apparition de l'événement était de 8 semaines.
- Parmi les patients ayant présenté un effet cognitif de grade ≥ 2 (impact sur les activités de la vie quotidienne), le délai médian d'amélioration de l'événement était de 15 semaines.
- Des troubles de la mémoire sont survenus chez 20 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3. Des troubles cognitifs sont survenus chez 12 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3.
- Un état confusionnel s'est produit chez 5 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3. Une encéphalopathie est survenue chez < 1 % des patients ; < 1 % de ces événements étaient de grade 3.
- Des effets cognitifs graves ont été signalés chez 9 des 585 (1,5 %) patients atteints de GIST (toutes doses confondues), dont 7 des 550 (1,3 %) patients du groupe GIST qui ont reçu une dose initiale de 300 ou 400 mg une fois par jour.
- Dans l'ensemble, 1,3 % des patients ont dû arrêter définitivement le traitement par AYVAKYT en raison d'un effet cognitif.
- Des effets cognitifs sont survenus chez 37 % des patients âgés de ≥ 65 ans ayant reçu une dose initiale de 300 ou 400 mg une fois par jour.

Personnes âgées

- Dans les études NAVIGATOR et VOYAGER (N = 550), 39 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 9 % avaient 75 ans et plus.
- Par rapport aux patients plus jeunes (< 65 ans), un plus grand nombre de patients âgés de ≥ 65 ans ont signalé des effets indésirables qui ont conduit à une réduction de la dose (55 % contre 45 %) et l'arrêt du traitement (18 % contre 4 %).
- Les types d'effets indésirables signalés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont signalé davantage d'effets indésirables de grade > 3 que les patients plus jeunes (63 % contre 50 %). »

Les mises en garde et précautions d'emploi (RCP) précisent également que :

- des **cas sévères d'œdèmes localisés** (œdème du visage, périorbitaire, périphérique et/ou des épanchements pleuraux) ou d'œdèmes généralisés, ont été rapportés de façon « fréquente » chez les patients atteints de GIST non résécables ou métastatiques traités par l'avapritinib. D'autres œdèmes localisés (œdème laryngé et/ou épanchement péricardique) ont été rapportés de façon peu fréquente.
- **Réaction de photosensibilité** : l'exposition à la lumière directe du soleil doit être évitée ou minimisée en raison du risque de phototoxicité associé à l'avapritinib.

AYVAKYT fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR).

Tableau 2 : Risques importants identifiés et potentiels et informations manquantes issus du PGR (version 4.4)

Risques importants identifiés	– Hémorragie intracrânienne (GIST et mastocytose systémique avancée). – Effets cognitifs (GIST et mastocytose systémique avancée). – Interactions médicamenteuses avec des inhibiteurs ou inducteurs modérés ou forts du CYP3A.
Risques importants potentiels	– Hémorragie intracrânienne (Mastocytose systémique indolente). – Effets cognitifs (Mastocytose systémique indolente). – Toxicité cardiaque, y compris allongement de l'intervalle QT. – Toxicité embryofœtale.
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. – Interactions médicamenteuses avec les substrats du CYP3A.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Données du registre français AVIATOR

Pour rappel, la Commission avait conditionné l'avis favorable au remboursement à « la mise en place d'un registre exhaustif des patients atteints de GIST, porteurs de la mutation D842V/PDGFRA et traités par AYVAKYT (avapritinib) en France. **Ce registre devra notamment décrire les caractéristiques des patients traités notamment l'âge des patients, les caractéristiques de la maladie, les traitements antérieurs, l'évolution clinique des patients, la survenue d'événements/effets indésirables, et la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite).** »

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif principal du registre mis en place (AVIATOR) était d'évaluer l'efficacité de l'avapritinib dans une cohorte de patients atteints de GIST avancés (non résécables ou métastatiques) porteurs d'une mutation D842V/PDGFRA sur la survie globale (SG) en comparaison avec une cohorte historique de patients non traités par AYVAKYT. La survie globale a été définie à partir de la date du diagnostic de tumeur métastatique ou localement avancée jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause ou la date des dernières nouvelles à laquelle le patient était en vie.

Les objectifs secondaires étaient :

1. d'évaluer l'efficacité de l'avapritinib à partir des 1^{ère}, 2^e et 3^e lignes de traitement systémique pour une tumeur métastatique ou non résécable sur :
 - la survie globale jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause ;
 - la survie sans progression (SSP).
2. la durée et les motifs d'arrêt du traitement par avapritinib.
3. d'évaluer la tolérance de l'avapritinib :
 - nature, fréquence et gravité des EI,
 - troubles cognitifs en situation réelle selon les questionnaires FACT-Cog et MOCA,
4. la qualité de vie en situation réelle avec le questionnaire FACT-G.

Schéma d'étude : il s'agit d'une cohorte multicentrique, rétrospective et prospective. Les patients ayant débuté l'avapritinib pendant l'ATU de cohorte (ATUc), avant le début du registre, pouvaient être inclus, qu'ils soient sous traitement ou non. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux électroniques et des questionnaires remplis dans le cadre de l'ATUc ou en routine (recueil rétrospectif).

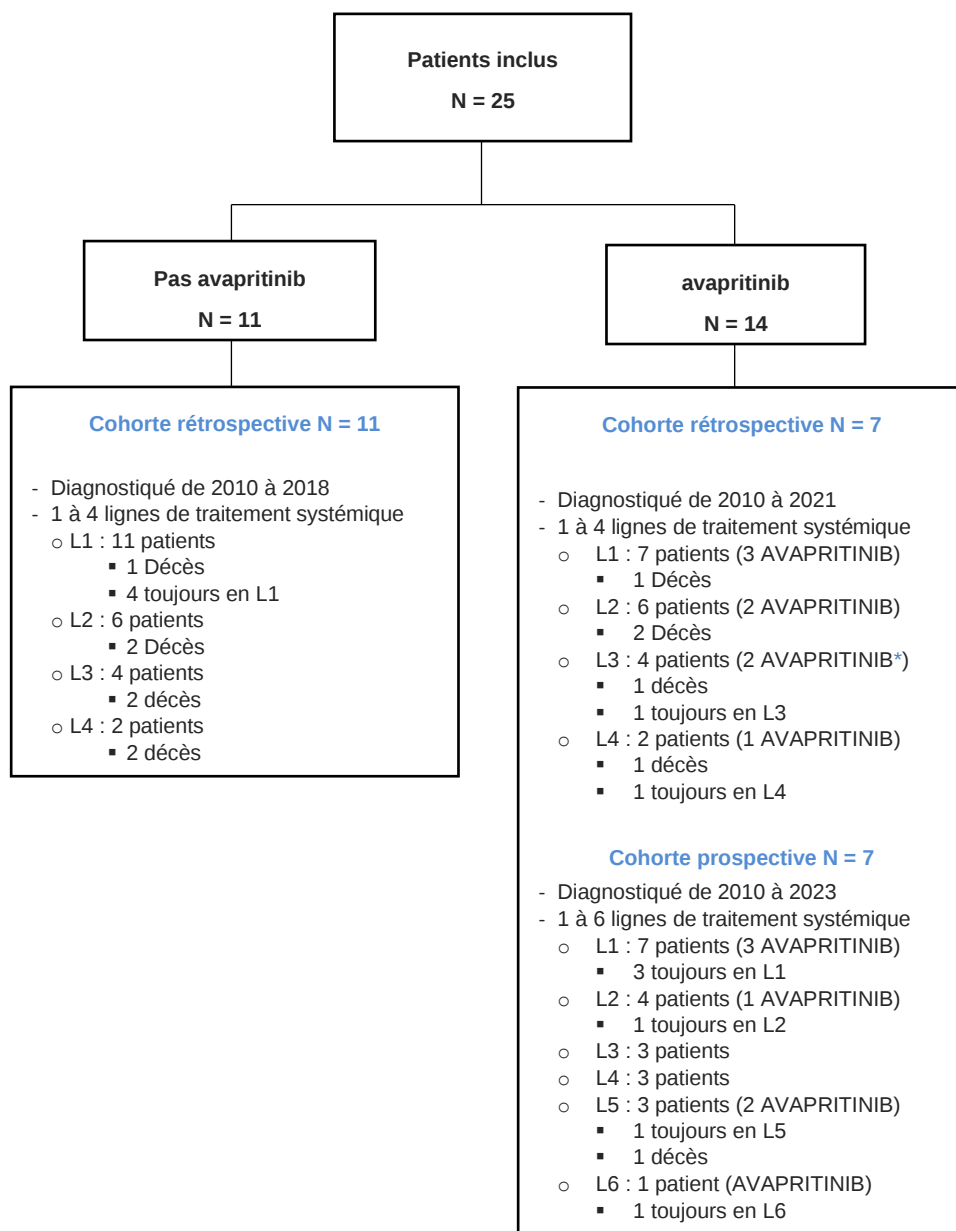
Le registre prévoyait d'être exhaustif en termes de recrutement des patients. Les patients ont été inclus à partir de 2010, année au cours de laquelle le diagnostic moléculaire de la mutation D842V ou le statut métastatique ont été établis. Cette année butoir permet une bonne comparaison des deux groupes, puisque la prise en charge des patients n'a pas significativement changé depuis (l'imatinib et le sunitinib étaient déjà sur le marché et le régorafénib n'a obtenu une AMM qu'en 2014).

Parmi les 25 sites contactés, dont des institutions expertes du Réseau français sarcome et de la Société française de gastroentérologie, 7 ont inclus des patients dans le registre. Les 15 autres ont refusé de participer et/ou ont été annulés (pas de retour aux sollicitations du promoteur, rejet des comités d'examen internes : absence de ressources humaines disponibles sur place, charge administrative importante pour un nombre très limité de patients).

Résultats

Vingt-cinq (N = 25) patients ont été inclus dans le registre au 08/03/2024 : 18 (72%) rétrospectivement et 7 (28%) prospectivement. Les 7 patients inclus prospectivement ont tous reçu l'avapritinib. Dans la cohorte rétrospective, 7 patients sur 18 (39%) avaient reçu l'avapritinib.

Figure 4 : Flow chart du registre AVIATOR



*Dont un patient (801097) déjà traité par l'avapritinib en L1

Caractéristiques des patients : 72% des patients inclus étaient des hommes. L'âge médian était de 59 ans (min-max = 32-89). Les patients traités par l'avapritinib étaient plus âgés (médiane de 66 versus 54). La localisation de la tumeur était l'estomac dans 84% des cas. La taille médiane de la tumeur primitive était plus petite chez les patients traités par l'avapritinib (140 versus 170 mm). Neuf patients (36%) avaient des métastases au moment du diagnostic ; 80% des patients (n = 21) avaient été opérés de la tumeur primitive. Un seul patient a eu une récurrence locale.

Un seul patient avait un GIST primaire localement avancé sans métastase à distance, tous les autres patients avaient des métastases à distance.

Le diagnostic de maladie avancée/métastatique est a été fait avec une médiane de 31 mois après le début de la maladie lorsqu'il était localisé au moment du diagnostic. La localisation des premières métastases était le péritoine (54%) et le foie (33%).

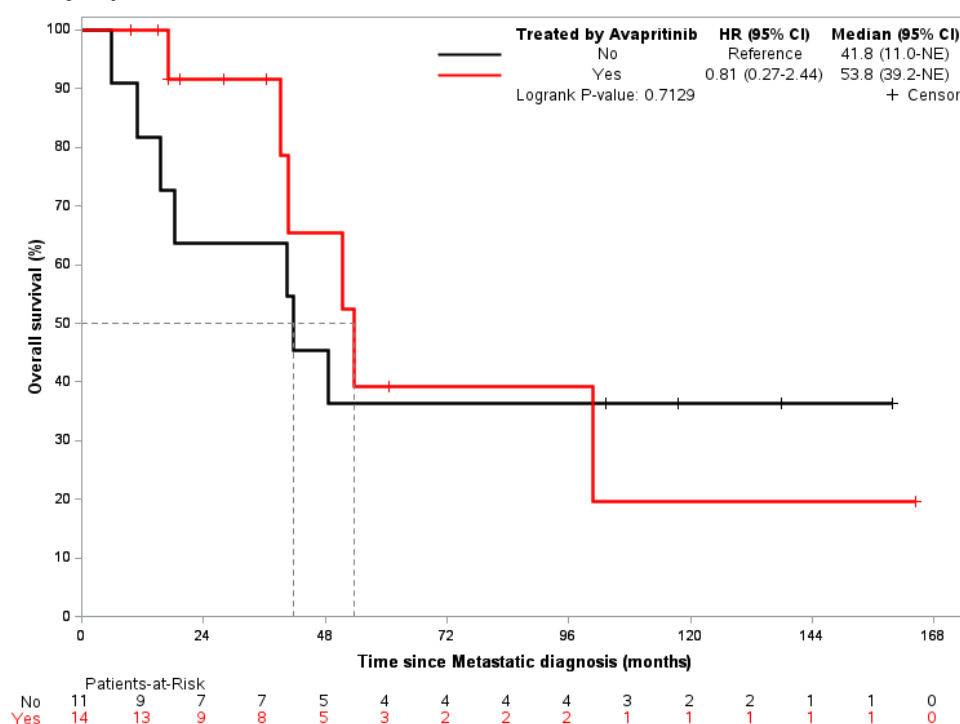
Conditions d'utilisation du médicament

Lignes de traitement : à l'inclusion, les patients avaient reçu entre 1 et 6 lignes de traitement (L1 à L6). L'avapritinib a été administré chez 6 patients (43%) en L1, 3 en L2, 2 en L3 et 4 patients en L4-6. Un patient (801097) a reçu l'avapritinib en L1 et en L3.

Données d'efficacité

Survie globale : à la date de gel de la base de données (novembre 2023), 13 patients étaient décédés. Le suivi médian pour la population était de 103 mois (min-max = 5,8-164). Il y a eu 7 décès dans le groupe sans avapritinib (64%) sur un suivi médian de 127 mois (min-max = 4,4-157). Il y a eu 6 décès dans le groupe avapritinib⁹ (43%) sur un suivi médian de 60 mois (min-max = 1,07-163). La médiane de survie globale a été de 53,8 mois dans le groupe avapritinib vs 41,8 mois chez ceux ne l'ayant jamais reçu. Le rapport de risque était de 0,81, IC95% [0,27 ; 2,44].

Figure 5 : Analyse de la SG par courbe de Kaplan-Meier à partir de la date du diagnostic de tumeur métastatique ou localement avancée jusqu'au décès



Survie globale (SG selon la ligne de traitement L) :

- SG depuis L1 : la médiane de survie globale a été de 50,1 mois dans le groupe ayant reçu l'avapritinib et de 32,2 mois chez ceux ne l'ayant jamais reçu. Le rapport de risque était de 0,72 (IC95%=0,24-2,15).
- SG depuis L2 : la survie globale a été mesurée chez 16 patients. Les 6 patients du groupe sans avapritinib étaient décédés versus 5 sur 10 chez ceux ayant reçu l'avapritinib en ligne L2 ou ultérieure. La SG médiane a été de 10,5 mois chez les patients sans avapritinib et de 41,5 mois dans le groupe l'ayant reçu en ligne 2 ou plus tard : HR = 0,23, IC95% [0,06 ; 0,85].
- SG depuis L3 : la survie globale estimée a été mesurée chez 11 patients. Tous les patients étaient décédés dans le groupe sans avapritinib et de 3 sur 7 chez ceux ayant reçu l'avapritinib

⁹ le groupe avapritinib a été défini par les patients recevant l'avapritinib quelle que soit la ligne de traitement vs les patients ne l'ayant jamais reçu.

en ligne L3 ou ultérieure. La survie médiane a été plus longue lorsque les patients ont été traités par avapritinib (56 mois) et de 4 mois dans le groupe n'ayant pas reçu d'avapritinib.

Survie sans progression (SSP selon la ligne de traitement L) :

- SSP depuis L1 : la L1 était définie comme la ligne de traitement commençant après la date de diagnostic de la maladie métastatique (ou la date du diagnostic initial pour le patient localement avancé) et jusqu'à la progression, l'initiation d'un nouveau traitement ou le décès ou la censure au dernier contact si le patient était toujours en vie sans progression ; 6 patients ont reçu de l'avapritinib en L1. La SSP médiane de L1 a été de 7,4 mois (IC95% [2,5 ; 14,6] chez les patients non traités par avapritinib et n'était pas atteinte chez ceux l'ayant reçu. En raison de la très faible taille de l'échantillon, le rapport de risque est plus pertinent pour tenir compte de l'effet du traitement et est estimé à 0,33 (0,07-1,45).
- SSP depuis L2 : la L2 était définie comme la ligne de traitement commençant au début du deuxième traitement de la maladie métastatique jusqu'à la progression, l'initiation d'un nouveau traitement ou le décès ou la censure au dernier contact si le patient était toujours en vie sans progression. Parmi les 25 patients des deux cohortes, 9 n'ont jamais débuté de L2 (2 décès en L1 et 7 toujours en L1). La SSP de L2 a été évaluée chez 16 patients dont 3 ayant reçu de l'avapritinib. Ces 3 patients étaient toujours sous avapritinib au moment de l'analyse. La SSP médiane de L2 était de 5,0 mois (IC95% [2,9 ; 8,6]) chez les patients non traités par avapritinib et n'était pas atteinte chez les patients ayant reçu l'avapritinib.
- SSP depuis L3+ : les patients ayant reçu l'avapritinib dans les lignes L3 à L6 ont été regroupés en un seul groupe (avapritinib). Dans ce groupe de 6 patients, 2 ont reçu de l'avapritinib en L3, 1 en L4, 2 en L5 et 1 en L6. Les 5 patients qui n'ont jamais reçu d'avapritinib dans les lignes L3 à L6 ont été également rassemblés dans un seul groupe. Tous les patients n'ayant jamais reçu d'avapritinib ont progressé avant 12 mois, 4 patients sur 6 recevant de l'avapritinib étaient toujours sous traitement à 18 mois.

Ces données, à visée descriptive, ne permettent pas de tirer de conclusions solides sur la survie globale et la survie sans progression du fait notamment de la taille très limitée des échantillons, de la variabilité de la ligne de traitement et du regroupement de patients qui n'ont reçu l'avapritinib au même moment de leur maladie.

Données de tolérance

Ces données ont été recueillies exhaustivement que pour les patients de la cohorte prospective, et non pour les autres. L'analyse de tolérance a été réalisée chez les 14 patients ayant reçu l'avapritinib. **Parmi eux, au moins un EI a été rapporté chez 6 patients (43%), dont 3 (21%) ayant eu un EI de grade $\geq$ 3. Douze (12) interruptions du traitement pour cause d'événement indésirable ont été observées dont 10 liées à l'avapritinib.**

Données de qualité de vie

Les patients ont rempli le questionnaire FACT-G¹⁰ (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) pour évaluer la qualité de vie liée à la santé et le FACT-Cog¹¹ (Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognition) pour évaluer les troubles cognitifs. Le MOCA¹² (Montreal cognitive assessment) a également été complété pour évaluer la fonction cognitive.

Parmi les 7 patients inclus prospectivement, tous ont rempli au moins un questionnaire FACT-G ou FACT-Cog, et 6 patients ont rempli au moins un MOCA. Le nombre médian d'évaluations PRO disponibles pour les patients était de 4 (min-max = 2-11). Parmi les 6 patients ayant fait l'objet d'au moins une évaluation MOCA, le nombre médian de MOCA disponibles pour les patients était de 3,5 (min-max = 1-13). Cinq (5) patients ont rempli un questionnaire PRO (FACT-G ou FACT-Cog) avant l'instauration de l'avapritinib (jusqu'au premier jour de traitement) ; 4 patients avaient un MOCA disponible complété avant l'instauration de l'avapritinib (jusqu'au premier jour de traitement).

Parmi les 5 patients avec un questionnaire PRO rempli avant l'instauration de l'avapritinib, 2 ont eu au moins une détérioration du score total FACT-G au fil du temps pendant le traitement.

Ces résultats de qualité de vie sont également descriptifs (absence de gestion du risque global de faux positif, taille limitée des échantillons, ...).

3.4.2 Données en France issues de l'ATU

Objectif et schéma de l'étude

En France, AYVAKYT (avapritinib) a fait l'objet d'ATU nominative à partir du 09/09/2019 puis une ATU de cohorte a été mise en place par l'ANSM le 21/09/2020 dans une indication similaire à celle octroyée par l'AMM à savoir : « le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) inopérables ou métastatiques présentant une mutation D842V du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes alpha (PDGFRA). » Les données de suivi de cette ATU n'étaient pas disponibles au moment de la demande d'inscription.

A la suite de l'octroi de l'AMM le 01/01/2021, AYVAKYT (avapritinib) a bénéficié du dispositif post-ATU jusqu'à la publication de l'inscription de sa prise en charge au Journal Officiel du 01/04/2024. Depuis avril 2021, 35 patients ont été inclus en post-ATU, mais la majorité d'entre eux n'ont pas été inclus dans le registre AVIATOR, malgré la volonté d'atteindre la plus grande exhaustivité en matière d'inclusion des patients. Sur un total de 25 établissements contactés pour constituer le registre, seuls 7 ont inclus des patients dans le registre.

On ne dispose pas d'informations pour les patients en post-ATU en termes de caractéristiques des patients et des prescripteurs, de conditions d'utilisation du médicament, de données d'efficacité ou de tolérance.

¹⁰ Le FACT- G est une échelle évaluant l'impact des pathologies cancéreuses sur la qualité de vie, composée de 27 items (score max total = 108) et de 4 dimensions : état physique (score max = 28), bien-être social (score max = 28), état émotionnel (score max = 24) et bien-être fonctionnel (score max = 28). Plus le score total est élevé, meilleure est la qualité de vie.

¹¹ Le FACT-Cog évalue les troubles cognitifs subjectifs avec 37 items évaluant le fonctionnement cognitif au cours des 7 derniers jours selon 4 sous-échelles : déficiences cognitives perçues (CogPCI, score max = 72), impact de la déficience cognitive perçue sur la qualité de vie (CogQOL, score max = 16), capacités cognitives perçues (CogPCA, score max = 28) et commentaires des autres sur la fonction cognitive (CogOth, score max = 16). Score total = 132. Un score élevé correspond à une plainte cognitive faible.

¹² Le MOCA évalue la fonction cognitive avec un score de 0 à 30. Un score < 26 indique la présence de troubles cognitifs.

3.4.3 Autres données : étude observationnelle AVARWE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique observationnelle de nature descriptive, rétrospective, non comparative, conduite chez des patients adultes atteints de GIST avancés (maladie localement avancée ou métastatique et porteurs de la mutation D842V/PDGFRA), **tous recevant de l'avapritinib, quelle que soit la ligne de traitement, dans des centres espagnols entre le 9/06/2023 et le 18/12/2023**. Les patients traités par avapritinib dans le cadre de l'essai clinique NCT03465722 n'ont pas été inclus. Les données collectées comprenaient des données démographiques, les caractéristiques de la maladie, les antécédents de traitement. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'avapritinib en vie réelle en estimant : la SSP selon les critères RECIST v1.1 et la SG lorsque l'événement d'intérêt est le décès, quelle qu'en soit la cause. Les taux de réponse objective selon les critères RECIST (complète et partielle) ont aussi été rapportés.

Caractéristiques des patients

Un total de **21 patients (12 hommes et 9 femmes) issus de 13 centres espagnols** ont été analysés. L'âge médian au moment du diagnostic du GIST était de 60,3 ans (25,2-68,0) et de 62,6 ans (40,6-71,6) ans à l'instauration de l'avapritinib. Au moment du traitement, 80% des tumeurs primaires étaient localisées dans l'estomac, 5% dans l'intestin et 10% dans d'autres localisations. 23,8% des patients n'avaient aucune comorbidité, 38,1% souffraient d'un autre néoplasme en plus du GIST (concomitant et/ou antérieur), 4,8% étaient atteints d'une maladie cardiaque et 4,8% d'une maladie hépatique. **Parmi eux, la grande majorité avaient un statut de performance normal (52,4% avec un ECOG13 = 0 ; 42,9% un score ECOG = 1) ; 4,8% avaient un score ECOG = 3.**

Conditions d'utilisation du médicament

Non décrite. **A noter que la majorité des patients (57,1%) avaient reçu au moins une ligne de traitement avant de débiter le traitement par avapritinib, 42,9% (9/21) étant donc naïfs de traitement (naïfs d'ITK). Parmi ceux ayant reçu un traitement antérieur (n=12), le traitement de 1ère intention le plus fréquent était l'imatinib (75% des cas).** La durée médiane de la 1^{ère} ligne de traitement était de 4,9 (2,5-10,2) mois. La meilleure réponse à ce traitement initial a été une progression tumorale dans 50% des cas, une maladie stable dans 33,3% des cas et une réponse partielle dans 16,7% des cas.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

À la date de clôture des données (18/12/2023), le suivi médian depuis le début de l'étude avec l'avapritinib était de 26,2 mois. Sous traitement par avapritinib :

- la SSP médiane après l'instauration de l'avapritinib était de 35,6 mois (22,1 - non atteint [NR]). La SSP était de 84% (IC à 95% : 68-100) à 1 an, de 38% (IC à 95% : 17-85) à 3 et à 5 ans.
- la SG médiane était de 42,2 mois (32,5-NR). La SG à 1, 3 et 5 ans était de 94% (IC 95% : 84-100) à 1 an, de 53% (IC 95% : 28-98) à 3 ans et de 40% (IC 95% : 17-92,3) à 5 ans.

Autres observations :

- taux de réponse partielle : 76,2%
- **taux de réponse complète : 4,8%**

¹³ ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group.

- une résection chirurgicale de tumeurs auparavant non résécables a été possible chez 2 patients.

Données de tolérance

Un total de 85,7% des patients ont eu au moins un événement indésirable (EI) sous avapritinib. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. Ont été documentés 65 EI dont 34 (52,3%) classés de grade I, 11 (16,9%) de grade II et 16 (24,6%) de grade III. La gravité de 4 EI (6,2 %) n'a pu être déterminée.

Les principaux EI ont été de nature hématologique (26,2% des EI, principalement une anémie), gastro-intestinaux (24,6%) et neurologiques (20%). Ceux de grade III ont été des EI neurologiques (5/16), des neutropénies (4/16), des anémies (4/16), des EI rénaux (1/16), des thrombopénies (1/16), des lymphopénies (1/16) et des EI hépatiques (1/16).

Parmi les cinq effets indésirables neurologiques de grade III, quatre (chez 4 patients) ont conduit à l'arrêt définitif de l'avapritinib.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée (tumeur stromale gastro-intestinale)

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
BLU-285-1408	Étude de sécurité chez des patients déjà traités dans d'autres études cliniques d'avapritinib.	Fin 2024
BLU-285-1406	Étude observationnelle de tolérance PASS (post-AMM) demandée par l'EMA.	En cours. 2027

➔ Dans d'autres indications

Enfant

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
BLU-285-3101 (« ROVER »)	Etude de phase I/II, monobras évaluant la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antitumorale de l'avapritinib chez des patients pédiatriques de 2 à 18 ans atteints de tumeurs solides récidivantes/réfractaires ayant une mutation KIT ou PDGFRA. Un plan d'investigation pédiatrique approuvé a été mis en place dans l'indication « traitement des patients âgés de 2 à moins de 18 ans atteints d'une tumeur solide récidivante/réfractaire ayant des mutations dans KIT ou PDGFRA ».	2026

4. Discussion

Contexte de la réévaluation : l'avapritinib (AYVAKYT) a obtenu en 2021 un avis favorable à une prise en charge conditionnelle par la solidarité nationale 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) ». Les résultats cliniques (essai de phase I -BLU-285-1101 - NAVIGATOR) disponibles au moment de la demande d'inscription d'AYVAKYT (avapritinib) en monothérapie dans le traitement de patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et porteurs de la mutation D842V/PDGFRA étaient en faveur d'un bénéfice clinique en termes de réponses tumorales partielle et complète sachant qu'aucun traitement efficace n'est actuellement disponible dans les formes non résécables ou métastatiques. Un effet sur la morbi-mortalité a été également suggéré. Néanmoins, la Commission a souligné que la qualité de démonstration de l'efficacité de l'avapritinib était peu robuste, basée sur le taux de réponse tumorale (critère intermédiaire) dans un sous-groupe de patients (N = 38) issu d'une étude de phase I ouverte non comparative, et sur une comparaison indirecte (groupe contrôle externe) avec une cohorte historique non prévue au protocole. Le maintien de l'efficacité de l'avapritinib et son effet sur le pronostic n'étaient pas établis.

En plus de nombreux effets indésirables déjà connus avec cette classe de médicaments (inhibiteurs de kinase de type 1) et observés avec l'avapritinib dans l'étude NAVIGATOR, des effets indésirables neurologiques spécifiques à l'avapritinib (troubles cognitifs graves chez au moins un tiers des patients et hémorragies intracérébrales chez 5% d'entre eux) ont été observés dans l'étude NAVIGATOR. Son profil de tolérance lors d'une utilisation au long cours restaient à établir.

Un éventuel impact sur la qualité de vie des patients n'avait pas été évaluée. Par ailleurs une étude de phase 3 (étude VOYAGER) comparant avapritinib (AYVAKYT) et régorafénib dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) ayant inclus notamment 13 patients porteurs de la mutation PDGFRA/D842V était en cours.

Sur la base de ces résultats préliminaires, la Commission a attribué un SMR important conditionnel et une ASMR V dans la prise en charge, dans l'attente des résultats de l'étude VOYAGER et des données extraites d'un registre de patients traités par avapritinib (AYVAKIT).

Nouvelles données : le laboratoire sollicite une réévaluation de cet avis sur la base de nouvelles données, principalement : résultats du sous-groupe PDGFRA/D842V de l'étude de phase III VOYAGER, données d'un registre français et résultats d'une étude espagnole rétrospective non publiée.

- VOYAGER est une étude de phase III, randomisée, ouverte, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'avapritinib comparativement au régorafénib chez des patients en 3^{ème} ligne ou plus de traitement d'un GIST. Les patients ont été stratifiés sur la présence ou non d'une mutation D842V du gène PDGFRA. Le critère de jugement principal a été la survie sans progression (SSP). Un total de 476 patients ont été randomisés : 240 dans le groupe avapritinib et 236 dans le groupe régorafénib. Résultats : le critère de jugement principal n'a pas été atteint : il n'y a pas eu de différence significative en termes de SSP : HR = 1,25 ; (IC95% = 0,99-1,57), p = 0,55 entre avapritinib (médiane de survie sans progression de 4,2 mois) et régorafénib (médiane de survie sans progression de 5,6 mois). Parmi les 476 patients inclus, 13 (2,7%) avaient une mutation D842V du gène PDGFRA : 7 (2,9%) dans le groupe avapritinib et 6 (2,5%) dans le groupe régorafénib. Parmi eux, 3 réponses ont été observées sur 7 patients dans le groupe avapritinib vs 0/6 dans le groupe régorafénib, dont aucune réponse complète, et 1/7 progression dans le groupe avapritinib vs 1/6 progression dans le groupe régorafénib. La médiane de survie sans progression chez les patients ayant la mutation D842V/PDGFRA randomisés dans le groupe avapritinib n'était pas atteinte (IC95% = 9,7-NA) et était de 4,5 mois chez

ceux recevant le régorafénib (IC95% = 1,7-NA), avec 6 des 7 patients du groupe avapritinib ayant poursuivi le traitement sans progression. Les EI observés sur l'ensemble des patients traités par avapritinib ont été similaires en fréquence et type aux données antérieures. Ces résultats sont peu robustes compte tenu de la méthodologie (analyses en sous-groupes exploratoires) et de la faiblesse des effectifs de la population d'intérêt.

- Le registre AVIATOR est un registre français dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de l'avapritinib dans une cohorte prospective et une cohorte rétrospective de patients atteints de GIST avancés (non résécables ou métastatiques) ayant une mutation D842V/PDGFRA sur la survie globale en comparaison à une cohorte historique de patients non traités par AYVAKYT. Les patients ont été inclus soit rétrospectivement depuis la date de l'ATU soit prospectivement (de façon non exhaustive) après l'ATU : 18 patients ont été inclus rétrospectivement dont 7 traités et 7 prospectivement tous traités (sur les 35 ayant bénéficié du post-ATU) toutes lignes confondues. Le pourcentage de réponse globale au cours du traitement par avapritinib a été de 71% (1 réponse complète et 9 réponses partielles) versus 11% (1 réponse complète et 1 réponse partielle) avec l'imatinib, 12,5% (1 réponse partielle) avec le sunitinib et 0% pour les autres médicaments administrés antérieurement. La médiane de survie globale a été de 53,8 mois dans le groupe avapritinib et de 41,8 mois chez ceux ne recevant pas l'avapritinib (rapport de risque 0,81 [IC95% = 0,27-2,44]). Le questionnaire de qualité de vie chez les 7 patients inclus prospectivement n'a été complété que dans peu de cas pour chaque item et n'est pas informatif. Au moins 10 interruptions de traitement pour effets indésirables ont été rapportées, avec un recueil non exhaustif.
- L'étude AVARWE est une étude rétrospective espagnole chez 21 patients atteints de GIST avancée et porteurs de la mutation D842V/PDGFRA, tous recevant l'avapritinib, quelle que soit la ligne de traitement :
 - La survie sans progression (SSP) médiane après l'instauration de l'avapritinib a été de 35,6 mois (IC95% [22,1 ; non atteint [NR]]). Elle a été de 84% (IC95% [68 ; 100]) à 1 an, de 38% (IC95% [17 ; 85]) à 3 ans et à 5 ans.
 - La survie globale (SG) médiane (IC à 95%) a été de 42,2 mois (IC95% [32,5 ; NR]). Elle a été de 94% (IC 95% : 84-100) à 1 an, de 53% (IC 95% : 28-98) à 3 ans et de 40% (IC 95% : 17-92,3) à 5 ans.
 - Pour les taux de réponse objective selon les critères RECIST, une réponse partielle a été observée chez 76% des patients mais complète chez 5% des patients, une maladie stable chez 14% des patients et une progression de la maladie chez 5% des patients.

Discussion : les tumeurs GIST avancées chez les patients porteurs d'une mutation D842V/PDGFRA constituent un sous-groupe rare (environ 2%) d'une tumeur rare ce qui peut justifier la difficulté à réaliser des études comparatives (seuls 35 patients ont bénéficié en 3 ans d'un accès post-ATU en France pour AYVAKIT). Les revendications de la firme reposent sur des données portant sur de très faibles effectifs de patients. L'étude de phase 3 comparant avapritinib au régorafénib qui a inclus un nombre important de GIST (près de 500) avec une stratification sur la mutation D842V/PDGFRA, portent sur 7 vs 6 patients. Le registre français demandé par la CT, malheureusement non exhaustif, porte sur 14 patients traités. Des données rétrospectives espagnoles concernent 21 patients. Les données initiales de phase I-II concernaient 38 patients.

Les nouvelles données suggèrent (limites méthodologiques importantes liées aux analyses exploratoires et aux données non comparatives) qu'il existe une réponse objective à l'avapritinib chez ces patients dans très approximativement un cas sur deux, les réponses étant exceptionnelles avec les autres traitements ; de rares réponses complètes ont de plus été observées ; certains patients ont pu être opérés après réponse. Les données de SSP et de SG suggèrent l'existence de survies prolongées

chez certains patients recevant l'avapritinib bien qu'il soit difficile d'interpréter avec robustesse ces résultats du fait de l'histoire naturelle très hétérogène de ces tumeurs, des lignes de traitement très diverses incluses et du faible nombre de patients (notamment dans la seule comparaison directe).

Le bénéfice clinique sous avapritinib est très difficile à évaluer principalement du fait de la fréquence et de la gravité des effets indésirables : les données de l'étude VOYAGER confirment un mauvais profil de tolérance de l'avapritinib avec 92,5% d'EI dont 55% de grade 2 ou plus, dont 26% de troubles cognitifs et environ 2% d'hémorragies intra-crâniennes.

Au total, les données disponibles restent limitées en notant la rareté de la mutation concernée. Elles tendent à confirmer toutefois l'effet antitumoral de l'avapritinib avec un taux de réponse selon les critères RECIST important et non observé avec les autres traitements, susceptible d'entraîner un bénéfice clinique chez certains patients. Toutefois, ce bénéfice clinique n'est toujours pas quantifiable, d'une part du fait du manque de données comparatives démonstratives sur des critères cliniques, et surtout du fait d'un rapport efficacité/effets indésirables mal établi en raison de la mauvaise tolérance du traitement susceptible d'altérer la qualité de vie des patients. Aucune évaluation de la qualité n'est disponible.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie de AYVAKYT (avapritinib) n'est à ce jour pas démontré.

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) reste un médicament de 1^{ère} intention dans la stratégie thérapeutique des GIST non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu en dehors des soins de support.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques sont des tumeurs mésoenchymateuses rares et graves pouvant engager le pronostic vital.
- ➔ AYVAKYT est un traitement à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de l'avapritinib dans le traitement des GIST chez l'adulte reste mal établi en raison : de la faiblesse de la démonstration d'efficacité (études observationnelles non comparatives, faibles effectifs évaluable, absence de données de comparaison à minima avec un contrôle externe prévu a priori) ; et des effets indésirables de l'avapritinib fréquents, graves et pouvant altérer la qualité de vie des patients.

- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention. Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse (pas de traitement recommandé chez ces patients en dehors de l'inclusion des patients volontaires dans des protocoles de recherche clinique et des soins de support).

→ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité des tumeurs stromales gastro-intestinales non résécables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes avec une médiane de survie globale de moins de 14 mois pour certaines de ces tumeurs, de la rareté de ces tumeurs qui représentent moins de 2% de l'ensemble des GIST,
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage,

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 100, 200 et 300 mg, comprimés pelliculés (avapritinib), reste important dans cette indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de AYVAKYT 100, 200 et 300 mg, comprimés pelliculés (avapritinib), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication AMM et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la qualité peu robuste de la démonstration initiale de son efficacité en termes de taux de réponse tumorale basée sur les résultats dans un sous-groupe de patients (N = 38) issu d'une étude de phase I ouverte non comparative et sur la comparaison externe avec une cohorte historique non prévue au protocole,
- du profil de tolérance de l'avapritinib (nombreux effets indésirables incluant notamment la survenue de troubles neurologiques graves),
- des incertitudes sur son effet sur le pronostic,
- de l'absence d'évaluation de la qualité de vie,
- et de l'absence de donnée clinique nouvelle susceptible de remettre en cause l'évaluation initiale,

la Commission considère qu'AYVAKYT (avapritinib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge 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).

5.5 Population cible

Définition : la population cible d'AYVAKYT (avapritinib) correspond aux patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résécables ou métastatiques et porteurs de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).

La population cible reste estimée à environ 20 patients/an.

5.6 Demande de données

La Commission réévaluera l'intérêt thérapeutique d'AYVAKYT (avapritinib) dans cette indication dès que de nouvelles données cliniques permettront de mieux cerner son rapport efficacité/effets indésirables.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication AMM, la posologie et la durée de traitement.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

En raison de la complexité de la prise en charge de ces tumeurs rares, la décision de prescription d'AYVAKYT (avapritinib), évaluée pour chaque patient atteint de GIST et porteur de la mutation D842V/PDGFRA, devra être prise après proposition documentée issue d'une réunion de concertation thérapeutique avec un centre de référence et de compétences dans la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives.

Le traitement devra être mis en place et suivi par le centre de référence.