

**Informativa farmaco: Ayvakyt (avapritinib) – mastocitosi**  
**Data di redazione: 20.04.2023 (aggiornamento 29.05.2023)**

<b>Nome commerciale</b>	<b>Ayvakyt</b>				
<b>Principio attivo</b>	<b>Avapritinib</b>				
<b>Indicazione oggetto di valutazione</b>	Monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da mastocitosi sistemica aggressiva (ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasia ematologica (SM-AHN) o leucemia mastocitaria (MCL), in seguito ad almeno una terapia sistemica.				
<b>Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)</b>	<b>Nuova entità terapeutica</b>				
<b>Determina (n./data) e GU (n./data)</b>	Determina n. 99/2023 GU n.49 del 27-2-2023				
<b>Ditta produttrice</b>	Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.				
<b>ATC e descrizione</b>	L01EX18 – antineoplastici e immunomodulatori – altri inibitori di proteinchinasi				
<b>Formulazione</b>	Compresa rivestita con film				
<b>Dosaggio</b>	25, 50, 100, 200 mg				
<b>Posologia</b>	<p>200 mg/die, per os, fino a progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.</p> <p>Riduzioni di dosaggio:</p> <table border="1"> <tr> <td><b>AdvSM (dose iniziale 200 mg)</b></td> </tr> <tr> <td>100 mg una volta al giorno</td> </tr> <tr> <td>50 mg una volta al giorno</td> </tr> <tr> <td>25 mg una volta al giorno</td> </tr> </table> <p>Il trattamento con avapritinib non è raccomandato in pazienti con conta piastrinica &lt;50x10<sup>9</sup>/L.</p> <p>L'uso concomitante di avapritinib con inibitori forti o moderati del CYP3A dovrebbe essere evitato.</p> <p>Se l'uso concomitante con un inibitore moderato del CYP3A non può essere evitato, la dose iniziale di avapritinib deve essere ridotta da 200 mg a 50 mg per via orale una volta al giorno</p> <p><i>Visto RCP</i></p>	<b>AdvSM (dose iniziale 200 mg)</b>	100 mg una volta al giorno	50 mg una volta al giorno	25 mg una volta al giorno
<b>AdvSM (dose iniziale 200 mg)</b>					
100 mg una volta al giorno					
50 mg una volta al giorno					
25 mg una volta al giorno					
<b>Meccanismo di azione</b>	<p>La mastocitosi sistemica è una neoplasia clonale dei mastociti, legata dalla mutazione KIT D816V, in cui l'attivazione anormale del mastocita porta a sintomi debilitanti potenzialmente letali.</p> <p>Nel 93% dei casi sono presenti mutazioni <i>gain of function</i> D816 KIT. Questa patogenesi molecolare condivisa suggerisce che un agente potente, selettivo e mirato contro la mutazione KIT D816V potrebbe essere efficace tra i sottotipi SM, indipendentemente dalla presentazione clinicopatologica.</p> <p><i>EPAR - Procedure No. EMEA/H/C/005208/X/0004/G</i></p> <p>Avapritinib è un inibitore della chinasi di tipo 1 che ha dimostrato attività biochimiche in vitro nei mutanti PDGFRA D842V e KIT D816V.</p> <p><i>Visto RCP</i></p>				
<b>Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)</b>	No				
<b>Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)</b>	No				

<b>Farmaco orfano</b>	Si
<b>Classificazione ai fini della rimborsabilità</b>	H
<b>Classificazione ai fini della fornitura</b>	Per la confezione con A.I.C. n. 049033032/E (300 mg): medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo (RNRL); Per le confezioni con A.I.C. n. 049033057/E (50 mg), 049033018/E (100 mg), 049033020/E (200 mg) e 049033044/E (25 mg): medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - ematologo e oncologo (RNRL).
<b>Nota AIFA</b>	No
<b>PT/PHT</b>	No
<b>Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)</b>	25 mg, 30 cpr - € 21.377,00 50 mg, 30 cpr - € 21.377,00 100 mg, 30 cpr - € 21.377,00 200 mg, 30 cpr - € 21.377,00 300 mg, 30 cpr - € 21.377,00
<b>Ulteriori condizioni negoziali</b>	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.
<b>Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)</b>	No
<b>Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)</b>	Si Per tumori stromali gastrointestinali (GIST) – Centri in via di definizione (vedi istruttoria a parte)
<b>Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione</b>	Si, Midostaurina – Centri formalmente non individuati
<b>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</b>	Si, - rete dei Centri prescrittori di farmaci onco-ematologici (Decreto n. 65 del 7.6.2017, Decreto n. 20 del 17.02.2022); - rete Malattie Rare (DGR 1522/2017)
<b>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</b>	I Centri dovranno prescrivere mediante Piano Terapeutico Personalizzato (PTP) nel Registro Malattie Rare. Nella Rete farmaci onco-ematologici, i Centri di III livello possono essere autorizzati solo per mielomi e linfomi in presenza di Ematologo e previa autorizzazione del Piano di Cura da parte del Centro di I livello di riferimento.
<b>Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?</b>	No
<b>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/somministrazione/conservazione?</b>	No
<b>Sintesi degli studi registrativi</b>	<b>Efficacia</b> La registrazione è stata supportata da uno studio di fase 2, in aperto, a braccio singolo, a 2 coorti BLU-285-2202 (PATHFINDER) e da uno studio di fase 1, in aperto, di incremento della dose BLU-285- 2101 (ESPLORATORE). Entrambi gli studi includevano pazienti con mastocitosi sistemica in stadio avanzato, così come previsto da indicazione autorizzata. I pazienti inclusi erano sia precedentemente trattati sia naive al trattamento.

Nello studio di fase II, endpoint primario era la risposta complessiva (ORR) e l'analisi è stata condotta in 47 pazienti precedentemente trattati.

Principali risultati dello studio di fase II, complessivi e per tipologia di mastocitosi sistemica:

Treatment group (200 mg starting dose)	ASM after at least 1 systemic therapy	SM-AHN after at least 1 systemic therapy	MCL after at least 1 systemic therapy	Overall after at least 1 systemic therapy
Number of subjects	8	29	10	47
ORR by mIWG-MRT-ECNM criteria, (%), (95% CI)	62.5 (24.5, 91.5)	65.5 (45.7, 82.1)	40.0 (12.2, 73.8)	59.6 (44.3, 73.6)
CR+CRh+PR rate (%), (95% CI)	62.5 (24.5, 91.5)	55.2 (35.7, 73.6)	30.0 (6.7, 65.2)	51.1 (36.1, 65.9)
CR (%)	0	3.4	0	2.1

Treatment group (200 mg starting dose)	ASM after at least 1 systemic therapy	SM-AHN after at least 1 systemic therapy	MCL after at least 1 systemic therapy	Overall after at least 1 systemic therapy
DOR (months) median (95%CI)	N = 5 -	N = 19 -	N = 4 -	N = 28 -
DOR rate at 12 months (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
DOR rate at 24 months (%)	-	83.3	-	85.6
TTR (months), median	N = 5 2.30	N = 19 1.94	N = 4 3.60	N = 28 1.94
TTCR/CRh (months), median	N = 5 2.76	N = 19 5.59	N = 4 -	N = 28 3.71
OS (months) median (95% CI)	N = 8 -	N = 29 -	N = 10 -	N = 47 -
	(-, -)	(17.5, -)	(13.5, -)	(17.5, -)

ASM: mastocitosi sistemica aggressiva; SM-AHN: mastocitosi sistemica associata a neoplasia ematologica; MCL: leucemia mastocitaria

### Sicurezza

I più comuni (>20%) eventi avversi sono stati: edema periferico (42,9%), anemia (40,5%), edema periorbitale (39,7%), trombocitopenia (39,7%), diarrea (27,8%) e nausea (23,8%).

Gli eventi avversi di grado  $\geq 3$  più comuni ( $\geq 5\%$ ) sono stati: anemia (21,4%), trombocitopenia (18,3%) e neutropenia (16,7%), riduzione della conta dei neutrofili (57,9%) e conta piastrinica diminuito (6,3%).

Complessivamente, il 18,5% dei pazienti ha manifestato un evento avverso che ha portato all'interruzione del trattamento, i più frequenti sono stati trombocitopenia ed ematoma subdurale (3 pazienti, 2,4% ciascuno), mentre la percentuale di pazienti con qualsiasi evento avverso che ha portato all'interruzione della dose o le riduzioni della dose sono state rispettivamente del 69,1% e del 74,1%. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato all'interruzione della dose sono stati: trombocitopenia (17,5%), neutropenia (11,1%), anemia (6,3%) e disturbi cognitivi (6,3%) riduzione del conteggio (6,3%).

Visto EPAR Procedure No. EMEA/H/C/005524/0000



<b>Principali comparatori</b>	Nessuno (avapritinib si aggiunge come opzione di terapia in linee avanzate)
<b>Place in therapy</b> considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico	I pazienti con mastocitosi sono trattati in prima linea con oncocarbide o con midostaurina. Avapritinib potrà essere utilizzato in linee successive alla prima, fatti salvi salvo i pazienti piastrinopenici (PLT < 50.000) per il rischio di emorragie. <i>[Sentito clinico esperto REV]</i>
<b>Stima dei pazienti in Regione Veneto</b> <i>Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</i>	Relativamente ai dati disponibili attraverso il sistema informativo regionale, tenuto conto dell'indicazione terapeutica rimborsata SSN, si evidenzia che rispetto al totale di oltre 360 casi di pazienti adulti con mastocitosi sistemica residenti in Regione, quelli affetti da forme di mastocitosi sistemica di potenziale interesse per il farmaco sono circa una cinquantina (N=48), tenuto conto anche di casi con forma generica di mastocitosi sistemica che potranno andare incontro ad una specificazione diagnostica. Inoltre, si annoverano 17 pazienti con forme d'interesse di mastocitosi provenienti da altre regioni e seguiti presso il Centro regionale di riferimento di Verona. <i>Coordinamento Malattie Rare</i>  La maggior parte dei pazienti noti è affetta da malattia indolente. Si stima che i casi avanzati e candidabili al farmaco saranno circa 7-8/anno. <i>Sentiti (aggiornamento 29.05.2023):</i> <i>Coordinatore REV</i> <i>Centro di riferimento per mastocitosi (UOC Ematologia - AOVR)</i>
<b>Indicazioni della CTRF</b>	
N.D.	