

Scheda informativa farmaco: Ayvakyt (avapritinib) – GIST

Data di redazione: 20.04.2023

Nome commerciale	Ayvakyt								
Principio attivo	Avapritinib								
Indicazione valutazione	Monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) non resecabili o metastatici che presentano la mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA) D842V.								
Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni...)	Nuova entità terapeutica								
Determina (n./data) e GU (n./data)	Determina n. 99/2023 GU n.49 del 27-2-2023								
Ditta produttrice	Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.								
ATC e descrizione	L01EX18 – antineoplastici e immunomodulatori – altri inibitori di proteinchinasi								
Formulazione	Compresa rivestita con film								
Dosaggio	25, 50, 100, 200, 300 mg								
Posologia	<p>La selezione dei pazienti per il trattamento del GIST non resecabile o metastatico positivo alla mutazione PDGFRA D842V deve essere basata su un metodo di analisi validato.</p> <p><b>300 mg/die, per os, fino a progressione o tossicità inaccettabile</b></p> <p>Modifiche della dose in caso di reazioni avverse:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Riduzione della dose</th> <th>GIST (dose iniziale 300 mg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prima</td> <td>200 mg una volta al giorno</td> </tr> <tr> <td>Seconda</td> <td>100 mg una volta al giorno</td> </tr> <tr> <td>Terza</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Visto RCP</i></p>	Riduzione della dose	GIST (dose iniziale 300 mg)	Prima	200 mg una volta al giorno	Seconda	100 mg una volta al giorno	Terza	-
Riduzione della dose	GIST (dose iniziale 300 mg)								
Prima	200 mg una volta al giorno								
Seconda	100 mg una volta al giorno								
Terza	-								
Meccanismo di azione	<p>Avapritinib è un inibitore della chinasi di tipo 1 che ha dimostrato attività biochimiche in vitro nei mutanti PDGFRA D842V e KIT D816V, associati alla resistenza a imatinib, sunitinib e regorafenib (tre terapie indicate nel GIST).</p> <p><i>Visto RCP</i></p>								
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	No								
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No								
Farmaco orfano	Sì								
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H								
Classificazione ai fini della fornitura	<p>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);</p> <p>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).</p>								
Nota AIFA	No								
PT/PHT	No								
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	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 mastocitosi – 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>	No
<b>È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?</b>	Sì, la Rete dei centri per farmaci oncologici (Decreto n. 37 del 28.03.2017)
<b>Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?</b>	No
<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>	<p><b>Efficacia</b>          Studio BLU-285-1101 (EudraCT Number: 2015-001660-18) multicentrico in aperto su avapritinib in pazienti adulti con GIST non resecabile o metastatico o altri tumori solidi recidivanti o refrattari. Lo studio è stato avviato come studio di fase 1, ma è stato ampliato con l'intento di registrazione nel GIST avanzato sulla base dei dati iniziali di efficacia. Lo studio ha incluso una fase dose-escalation (Parte 1) per determinare la dose massima tollerata e/o la dose raccomandata per la fase 2; e una fase di espansione (Parte 2) per valutare ulteriormente la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia clinica.          Le analisi finali sono state condotte su 38 pazienti con mutazione PDGFRA D842V. Endpoint primari erano: risposta complessiva (ORR = risposta completa+parziale) e sicurezza.          Sono stati arruolati 237 pazienti con GIST non resecabile o metastatico.</p> <p>Principali risultati:</p>



	<table border="1"> <tr> <td><b>Analysis description</b></td> <td colspan="2"><b>Primary Analysis: mRECISTv1.1 ORR</b></td> </tr> <tr> <td>Analysis population and time point description</td> <td colspan="2">The Safety Population includes all patients who have received at least 1 dose of study drug. The Safety Population will be the primary population for efficacy and safety analysis unless otherwise specified. Patients will be analysed based on the dose they receive on Day 1.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Descriptive statistics and</td> <td>Treatment group</td> <td>PDGFRA D842V</td> </tr> <tr> <td>Number of subject</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>mRECIST v1.1 ORR1, (%) (95% CI)</b></td> <td>95 (82.3-99.4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>CR</b></td> <td>13</td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>PR</b></td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>Effect estimate per comparison</td> <td colspan="2">Not Applicable. Single arm study.</td> </tr> <tr> <td>Analysis description</td> <td colspan="2"><b>Secondary analyses: DOR (months), DCR, ORR (Choi), <math>\geq</math> 12 Months OS rate by K-M</b></td> </tr> <tr> <td>Analysis population and time point description</td> <td colspan="2">other: safety population The Safety Population includes all patients who have received at least 1 dose of study drug. The Safety Population will be the primary population for efficacy and safety analysis unless otherwise specified. Patients will be analysed based on the dose they receive on Day 1.</td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>DOR (months); median (CI)</b></td> <td>22.1 (14.1, NE)</td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>DCR, n (%)</b></td> <td>38 (100)<sup>1</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td><b>ORR (Choi criteria), (%) (95% CI)</b></td> <td>97 (86.2, 99.9)<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td></td> <td><b><math>\geq</math> 18 Months OS rate by K-M, (%) (95% CI)</b></td> <td>88 (88.6 – 99.1)</td> </tr> </table> <p><b>Sicurezza</b> I pazienti hanno ricevuto in mediana 24 settimane di terapia. Alcuni dei principali eventi avversi riportati sono stati (tebentafusp vs controllo): piressia (76,3% vs 7,2%); prurito (69,0% vs 23,4%); rash (55,1% vs 16,2%); nausea (49% vs 26,1%); ipotensione (38,8% vs 2,7%); mal di testa (30,6% vs 9,9%); diarrea (24,9% vs 19,8%); sindrome da rilascio citochine (20,8% vs 0%); riduzione appetito (18,4% vs 13,5%); tosse (18,0 vs 9,9%); ipertensione (15,5% vs 7,2%); dispnea (13,1% vs 6,3%). Eventi avversi di grado 3+: 54,3% vs 36,0% e i più frequenti sono stati rash (9,4% vs 0%) e ipertensione (8,6% vs 2,7%).</p> <p><i>Visto EPAR Procedure No. EMEA/H/C/005524/0000</i></p>	<b>Analysis description</b>	<b>Primary Analysis: mRECISTv1.1 ORR</b>		Analysis population and time point description	The Safety Population includes all patients who have received at least 1 dose of study drug. The Safety Population will be the primary population for efficacy and safety analysis unless otherwise specified. Patients will be analysed based on the dose they receive on Day 1.		Descriptive statistics and	Treatment group	PDGFRA D842V	Number of subject	38		<b>mRECIST v1.1 ORR1, (%) (95% CI)</b>	95 (82.3-99.4)		<b>CR</b>	13		<b>PR</b>	82	Effect estimate per comparison	Not Applicable. Single arm study.		Analysis description	<b>Secondary analyses: DOR (months), DCR, ORR (Choi), <math>\geq</math> 12 Months OS rate by K-M</b>		Analysis population and time point description	other: safety population The Safety Population includes all patients who have received at least 1 dose of study drug. The Safety Population will be the primary population for efficacy and safety analysis unless otherwise specified. Patients will be analysed based on the dose they receive on Day 1.			<b>DOR (months); median (CI)</b>	22.1 (14.1, NE)		<b>DCR, n (%)</b>	38 (100) <sup>1</sup>		<b>ORR (Choi criteria), (%) (95% CI)</b>	97 (86.2, 99.9) <sup>2</sup>		<b><math>\geq</math> 18 Months OS rate by K-M, (%) (95% CI)</b>	88 (88.6 – 99.1)
<b>Analysis description</b>	<b>Primary Analysis: mRECISTv1.1 ORR</b>																																									
Analysis population and time point description	The Safety Population includes all patients who have received at least 1 dose of study drug. The Safety Population will be the primary population for efficacy and safety analysis unless otherwise specified. Patients will be analysed based on the dose they receive on Day 1.																																									
Descriptive statistics and	Treatment group	PDGFRA D842V																																								
	Number of subject	38																																								
	<b>mRECIST v1.1 ORR1, (%) (95% CI)</b>	95 (82.3-99.4)																																								
	<b>CR</b>	13																																								
	<b>PR</b>	82																																								
Effect estimate per comparison	Not Applicable. Single arm study.																																									
Analysis description	<b>Secondary analyses: DOR (months), DCR, ORR (Choi), <math>\geq</math> 12 Months OS rate by K-M</b>																																									
Analysis population and time point description	other: safety population The Safety Population includes all patients who have received at least 1 dose of study drug. The Safety Population will be the primary population for efficacy and safety analysis unless otherwise specified. Patients will be analysed based on the dose they receive on Day 1.																																									
	<b>DOR (months); median (CI)</b>	22.1 (14.1, NE)																																								
	<b>DCR, n (%)</b>	38 (100) <sup>1</sup>																																								
	<b>ORR (Choi criteria), (%) (95% CI)</b>	97 (86.2, 99.9) <sup>2</sup>																																								
	<b><math>\geq</math> 18 Months OS rate by K-M, (%) (95% CI)</b>	88 (88.6 – 99.1)																																								
<b>Principali comparatori</b>	Nessuno																																									
<b>Place in therapy</b> considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico	L'analisi molecolare è necessaria per l'impostazione della terapia sia in fase adiuvante che nella malattia avanzata/metastatica, e la ricerca di mutazioni di KIT e PDGFRA sono pertanto già eseguite in regolare pratica clinica (con diversa metodica, a seconda dei Centri). Tale necessaria valutazione è riportata non solo in tutte le linee guida internazionali e AIOM, ma anche nel PDTA ROV sarcomi e GIST I pazienti con GIST con mutazione D842V di PDGFRA fino ad oggi non disponevano di alcuna reale alternativa terapeutica: tale mutazione conferisce infatti resistenza primaria ad ogni terapia convenzionale utilizzata per il trattamento del GIST, Imatinib in primis, ma anche le altre 2 molecole registrate per 2° e 3° linea cioè sunitinib e regorafenib, rispettivamente, hanno scarsa efficacia nei confronti dei GIST con questa mutazione (vedansi a tal riguardo i dati di attività registrati nei pazienti con questa mutazione di PDGFRA negli studi NAVIGATOR e VOYAGER). [Sentito clinico esperto CRAO]																																									
<b>Stima dei pazienti in Regione Veneto</b> <b>Legenda:</b> la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri	In Veneto sono registrati 46 casi/anno con GIST avanzato (Registro Tumori Veneto), di cui il 10% con la mutazione oggetto di indicazione (circa 5 casi /anno incidenti). Di questi pazienti, ci si attende che circa 1-2/anno saranno candidabili ad avapritinib. [Sentito clinico esperto CRAO]																																									



*nazionali/regionali, esistenti.*

*Indicazioni della CTRF*

**ND**