



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: APRITINIBUM**

**INDICAȚIA: *ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori gastrointestinale stromale (GIST) nerezecabile sau metastazate care prezintă mutația D842V a receptorului alfa al factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFRA)***

**Data depunerii dosarului**

**27.07.2023**

**Număr dosar**

**23699**

**PUNCTAJ: 70**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: APRITINIBUM

1.2.1. DC: Ayvakyt 25 mg,

1.2.2. DC: Ayvakyt 50 mg,

1.2.3. DC: Ayvakyt 100 mg,

1.2.4. DC: Ayvakyt 200 mg,

1.2.5. DC: Ayvakyt 300 mg,

1.3. Cod ATC: L01EX18

1.4. Data eliberării APP: 24.09.2020

1.5. Deținătorul APP: Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimate filmate				
Concentrație	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg
Calea de administrare	orală				
Marime ambalaj	Cutie cu 1 flac. din HDPE x 30 compr. film. (3 ani)				

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408 din 19 iulie 2023, pentru Ayvakyt 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg și 300 mg:

Prețul cu amănuntul pe	98917,19 lei
Prețul cu amănuntul pe	3.297,23 lei/ml

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Ayvakyt 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg 300 mg (1):

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
AYVAKYT este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori gastrointestinale stromale (GIST) nerezecabile sau metastazate care prezintă mutația D842V a receptorului alfa al factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFRA)	<i>Doza inițială recomandată de avapritinib este de 300 mg, pe cale orală, o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar. YP3A. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă cu un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de avapritinib trebuie redusă de la 300 mg pe cale orală o dată pe zi până la 100 mg pe cale orală o dată pe zi</i>	Tratamentul trebuie continuat până la apariția progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile.



### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală sub limita superioară a normalului [LSN] și aspartat aminotransferaza (AST) > LSN sau bilirubina totală mai mare de 1 până la 1,5 ori LSN și orice AST) și insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală > 1,5 până la 3,0 ori LSN și orice AST). Avapritinibul nu a fost studiat la subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) și, prin urmare, utilizarea acestuia la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu poate fi recomandată.

#### *Insuficiență renală*

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată [clearanceul creatininei (CLcr) 30-89 ml/min estimat prin formula Cockcroft-Gault]. Avapritinibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (CLcr 15-29 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal (CLcr < 15 ml/min), prin urmare, utilizarea sa la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal nu poate fi recomandată.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea AYVAKYT la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

## **2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA TUMORILE STROMALE GASTROINTESTINALE (GIST)**

Tumora stromală gastrointestinală (GIST) este cel mai frecvent neoplasm mezenchimatos al tractului gastrointestinal, prezentându-se în mod obișnuit la adulții cu vârsta peste 40 de ani (vârsta medie 63 de ani) și doar rar la copii. Sunt tumori rare ale țesuturilor moi care se dezvoltă din celulele interstițiale ale lui Cajal (ICC)- celulele nervoase situate în peretele tractului gastrointestinal.

Tumorile pot apărea în diferite regiuni ale tractului gastrointestinal, majoritatea de obicei la nivelul stomacului sau intestinului subțire, dar și mai rar în esofag, apendice, rect și colon.

Tumorile stromale gastrointestinale reprezintă aproximativ 1% din totalitatea tumorilor tractului gastrointestinal. Rata de supraviețuire la 5 ani pentru pacienții cu GIST este de 83%. Incidența la nivel mondial este estimată la 1 până la 2 la 100.000 de persoane, iar prevalența este estimată la 13/100.000 de persoane.

Simptomele unei tumori stromale gastrointestinale depind de mărimea și localizarea acestuia. Tumorile stromale gastrointestinale pot fi asimptomatice sau pot apărea diferite semne nespecifice, în funcție de localizarea și dimensiunea tumorii, cum ar fi pierderea poftei de mâncare, anemie, scădere în greutate, oboseală, disconfort sau plenitudine abdominală, greață, vărsături, prezența sângelui în scaun și obstrucție intestinală. (2).

Într-o minoritate de cazuri, următoarele sindroame sunt legate de GIST:

- *Sindromul triadei Carney*, marcat de hipermetilarea genei SDHC a complexului enzimatic SDH și caracterizat clinic prin GIST gastrice multifocale, paragangliom și condroame pulmonare (acestea pot apărea la vârste diferite) cu debut în anii adolescenței și predominanță la sexul feminin.

- *Sindromul Carney-Stratakis*, marcat de o mutație a liniei germinale a uneia dintre genele subunității (A, B, C și D) ale complexului enzimatic SDH și caracterizat clinic printr-o diadă de GIST gastric multifocal și paragangliom, care

apar de la sfârșitul adolescenței până la 30 ani, fără predominanță de gen și potențial metastatic la ganglionii limfatici.

- *Neurofibromatoza de tip 1 (NF1)*, marcată de o mutație germinativă a genei NF1, care poate duce la GIST adesea multicentric, localizat predominant în intestinul subțire.

Famiile cu mutații autosomale dominante ale KIT sau PDGFRA sunt extrem de rare, prezentând mai multe GIST la o vârstă fragedă, posibil împreună cu alte caracteristici asociate. Maculele pielii pigmentate, urticaria pigmentară și hiperplazia difuză a celulelor interstițiale ale lui Cajal în peretele intestinal pot fi observate în cazurile mutante KIT, în timp ce pacienții cu mutații PDGFRA din linia germinativă pot avea polipi fibromi inflamatori în plus față de multiple GIST gastrice și deformări ale mâinii.(3,4).

### **3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN**

La 17 iulie 2017, desemnarea orfană (EU/3/17/1889) a fost acordată de către Comisia Europeană firmei PhARAbvba, Belgia, pentru (S)-1-(4-fluorofenil)-1-(2-(4-(6-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)pirolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-il)piperazin-il)pirimidin-5-il)etan-1-amină (cunoscută și ca BLU-285) pentru tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale. Acest medicament este acum cunoscut sub numele de avapritinib și a fost autorizat în UE ca Ayvakyt din 24 septembrie 2020.

Sponsorizarea a fost transferată către Blueprint Medicines (Olanda) BV, Țările de Jos în mai 2019.

La momentul desemnării, GIST a afectat aproximativ 2 din 10.000 de persoane din Uniunea Europeană (UE). Acest lucru a fost echivalent cu un total de aproximativ 103.000 de persoane și este sub pragul pentru desemnarea medicamentelor orfane, care este de 5 persoane din 10.000.

### **4. LOCUL MEDICAMENTULUI AYVAKYT ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU TUMORILE STROMALE GASTROINTESTINALE (GIST)**

Avapritinib reprezintă o terapie inovatoare unică în tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale (GIST) și a mastocitozei sistemice avansate nerezecabile sau metastatice. Avapritinib este un inhibitor de kinază de tip 1 care a demonstrat in vitro activitate biochimică pe mutațiile PDGFRA D842V și KIT D816V, asociate cu rezistența la imatinib, sunitinib și regorafenib, la concentrații inhibitorii mediane la jumătate (IC50) de 0,24 nM și respectiv 0,27 nM, și o acțiune crescută pe mutațiile clinic relevante KIT exon 11, KIT exon 11/17 și KIT exon 17 comparativ cu cea pe enzima KIT wild-type.(5)

În testele celulare, avapritinib a inhibat autofosforilarea KIT D816V și PDGFRA D842V cu o concentrație inhibitorie mediană de 4 nM, respectiv 30 nM. Avapritinib a inhibat de asemenea proliferarea în linii C celulare mutante KIT, inclusiv într-o linie celulară de mastocitom murin și o linie celulară de leucemie mastocitară. Avapritinib a demonstrat inhibarea creșterii într-un model de xenogrefă de mastocitom murin cu mutație KIT exon 17.10



*Eficacitatea și siguranța avapritinibului* au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, cu un singur braț, în regim deschis (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Au fost incluși în studiu pacienți cu un diagnostic confirmat de GIST și un status de performanță (SP) conform criteriilor Grupului Estic de Oncologie Clinică (Eastern Clinical Oncology Group, ECOG) de 0 până la 2 (58% și 3% dintre pacienți au avut status ECOG 1 și respectiv 2). Unui număr total de 217 de pacienți li s-a administrat o doză inițială de 300 mg sau 400 mg o dată pe zi.

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ratei de răspuns global (RRG) conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) v1.1 modificate pentru pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate (mRECIST v1.1) și duratei răspunsului (DR), evaluată printr-o analiză centrală independentă în regim orb (BICR).

În plus, unui număr total de 239 de pacienți li s-a administrat tratament cu avapritinib la doza inițială relevantă în cadrul unui studiu în regim deschis, randomizat, de fază 3 (BLU-285-1303; VOYAGER) în care SFP este criteriul de evaluare primar. Unui număr suplimentar denouăzeci și șase de pacienți li s-a administrat avapritinib în acest studiu după progresia bolii pe tratamentul de control cu regorafenib (crossover). La data limită pentru colectarea de date, 9 martie 2020, durata mediană a tratamentului a fost de 8,9 luni la pacienții cu GIST care găzduiesc mutația D842V a PDGFRA incluși în acest studiu, lucru care oferă câteva date comparative preliminare de siguranță.

#### *Mutația D842V a PDGFRA*

Un total de 38 de pacienți cu GIST nerezecabile sau metastazate care găzduiau mutația D842V a PDGFRA au fost înrolați și tratați cu avapritinib la o doză inițială de 300 mg sau 400 mg o dată pe zi. În cadrul studiului NAVIGATOR, 71% dintre pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate care găzduiau mutația D842V a PDGFRA au avut reduceri ale dozei la 200 mg sau 100 mg o dată pe zi pe parcursul tratamentului. Timpul median până la reducerea dozei a fost de 12 săptămâni. Pacienții cu GIST trebuiau să aibă boală nerezecabilă sau metastazată și să aibă o mutație D842V a PDGFRA documentată determinată printr-un test de diagnostic disponibil local. La 12 luni, 27 de pacienți luau în continuare avapritinib, 22% primind 300 mg o dată pe zi, 37% primind 200 mg o dată pe zi și 41% primind 100 mg o dată pe zi.

Datele demografice și caracteristicile bolii la intrarea în studiu au fost următoarea vârstă mediană de 64 de ani (interval: 29 până la 90 de ani), 66% de sex masculin, 66% caucazieni, SP ECOG de 0-2 (61% și 5% dintre pacienți aveau status ECOG de 1 și respectiv 2), 97% aveau boală metastazată, cea mai mare leziune țintă era > 5 cm pentru 58%, 90% avuseseră o rezecție chirurgicală anterioară, iar numărul median de linii de tratament cu inhibitori ai tirozin-kinazei era 1 (interval: 0 până la 5).

Rezultatele privind eficacitatea din studiul BLU-285-1101 (NAVIGATOR) pentru pacienții cu GIST care găzduiau mutația D842V a PDGFRA sunt rezumate în Tabelul 5. Datele reprezintă o durată mediană a urmăririi de 26 de luni la toți pacienții cu mutații de tip D842V a PDGFRA care erau în viață, SG mediană nu a fost atinsă la 74% dintre pacienții aflați în viață. Supraviețuirea mediană fără progresia bolii a fost de 24 de luni. Au fost observate reduceri radiografice ale tumorii la 98% dintre pacienți.



La pacienții cu GIST cu mutație D842V a PDGFRA tratați cu doze inițiale de 300 sau 400 mg o dată pe zi, RRG pe baza analizei radiologice centrale conform criteriilor mRECIST v1.1 a fost de 95%.

Rezultatele preliminare ale studiului BLU-285-1303 (VOYAGER) de fază 3 care se află în curs de desfășurare, la un subset de 13 pacienți cu mutații PDGFRA D842V, 7 în grupul cu avapritinib și 6 în grupul cu regorafenib, au indicat că SG mediană nu putut fi estimată la pacienții cu mutații PDGFRA D842V randomizați pentru a li se administra avapritinib (95% ÎI: 9.7, NE) comparativ cu 4,5 luni la pacienții cărora li s-a administrat regorafenib (95% ÎI: 1,7, NE).

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad în timpul tratamentului cu avapritinib la o doză inițială de 300 mg sau 400 mg au fost greața (45%), oboseala (40%), anemia (39%), edemul periorbital (33%), edemul facial (27%), hiperbilirubinemia (28%), diareea (26%), vărsăturile (24%), edemul periferic (23%), creșterea lăcrimării (22%), scăderea apetitului (21%) și afectarea memoriei (20%).

Reacții adverse grave au apărut la 23% dintre pacienții cărora li s-a administrat avapritinib. Cele mai frecvente reacții adverse grave în timpul tratamentului cu avapritinib au fost anemia (6%) și efuziunea pleurală (1%).

Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea definitivă a tratamentului au fost epuizarea, encefalopatia și hemoragia intracraniană (< 1% fiecare). Reacțiile adverse care au dus la o reducere a dozei au inclus anemia, oboseala, scăderea numărului de neutrofile, creșterea concentrației plasmatică a bilirubinei, afectarea memoriei, tulburările cognitive, edemul periorbital, greața și edemul facial.

## 5. PRECIZARI DETM

Reprezentantul din România al deținătorului de autorizație de punere pe piață, respectiv Swixx BioPharma SRL, a solicitat în dosarul cu documentația Ayvakyt transmis pentru evaluare, aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente:

- a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.



## 6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>70</b>

## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI APRITINIBUM** pentru indicația: *“ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori gastrointestinale stromale (GIST) nerezecabile sau metastazate care prezintă mutația D842V a receptorului alfa al factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFRA)”*, întrunește punctajul de admitere **condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI APRITINIBUM** pentru indicația: *“ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori gastrointestinale stromale (GIST) nerezecabile sau metastazate care prezintă mutația D842V a receptorului alfa al factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFRA)”*

### REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency.** *Summary of Product Characteristics Avykylt 25 mg comprimate filmate*, [Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220715156086/anx\\_156086\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220715156086/anx_156086_ro.pdf)], accesat sept. 2023;
2. **Orphanet - The portal for rare diseases and orphan drugs - gastrointestinal stromal tumours**, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=10584&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=gastrointestinal-stromal-](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10584&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=gastrointestinal-stromal-)



[tumours&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Gastrointestinal-stromal-tumor&title=Gastrointestinal%20stromal%20tumor&search=Disease\\_Search\\_Simple](#) accesat sept 2023;

3. P G Casali and all, Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol.* 2022 Jan;33(1):20-33. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.005. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34560242

4. Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Mar 18;7(1):22. doi: 10.1038/s41572-021-00254-5. PMID: 33737510;

5. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ayvakyt>

6. **ORDIN Nr. 861/2014** "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac".

Raport finalizat în data de: 08.11.2023

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

