



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/510102/2023
EMA/H/C/005208

Ayvakyt (*avapritinib*)

Een overzicht van Ayvakyt en waarom het is geregistreerd in de EU

Wat is Ayvakyt en wanneer wordt het voorgeschreven?

Ayvakyt is een geneesmiddel tegen kanker dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een gastro-intestinale stromale tumor (GIST). Dit is een vorm van maag- en darmkanker die niet operatief kan worden verwijderd en die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam. Ayvakyt wordt gebruikt wanneer de kankercellen een D842V-mutatie vertonen, een verandering in het gen voor de van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptor-alfa (PDGFRA).

Ayvakyt wordt bij volwassenen ook gebruikt voor de behandeling van systemische mastocytose, een bloedaandoening waarbij het lichaam te veel abnormale mestcellen (een type witte bloedcellen) aanmaakt, die zich kunnen ophopen in de huid, botten, gewrichten, lymfeklieren, lever, milt, maag en darmen.

Het wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende geavanceerde vormen van systemische mastocytose: agressieve systemische mastocytose, systemische mastocytose met geassocieerde hematologische neoplasie (bloedkanker), of mestcelleukemie. Het middel wordt gebruikt nadat de patiënt ten minste één systemische behandeling heeft gekregen (d.w.z. een behandeling met geneesmiddelen die invloed hebben op het hele lichaam).

Ayvakyt wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige symptomen van indolente systemische mastocytose (ISM), een langzaam groeiende vorm van systemische mastocytose. Het middel wordt gebruikt als de patiënt niet heeft gereageerd op symptomatische behandeling (behandeling die de symptomen van een ziekte verlicht zonder de oorzaak ervan aan te pakken).

Deze aandoeningen zijn zeldzaam, en Ayvakyt werd op [17 juli 2017](#) (voor GIST) en op [26 oktober 2018](#) (voor mastocytose) aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame aandoeningen).

Ayvakyt bevat de werkzame stof avapritinib.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Hoe wordt Ayvakyt gebruikt?

Ayvakyt is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar en de behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van GIST, geavanceerde systemische mastocytose of ISM.

Ayvakyt is verkrijgbaar in de vorm van tabletten die op een lege maag via de mond moeten worden ingenomen. De aanbevolen dosis is afhankelijk van de ziekte die wordt behandeld. Bij patiënten die bepaalde andere geneesmiddelen, zogeheten 'CYP3A-remmers', gebruiken, moet gelijktijdig gebruik mogelijk worden vermeden of moet mogelijk een lagere dosis worden gebruikt, aangezien deze geneesmiddelen de manier waarop Ayvakyt in het lichaam wordt afgebroken kunnen verstoren. De behandeling met Ayvakyt kan worden opgeschort of stopgezet of de dosis kan worden verlaagd als de patiënt bepaalde bijwerkingen ondervindt.

Raadpleeg de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over het gebruik van Ayvakyt.

Hoe werkt Ayvakyt?

Ayvakyt behoort tot een groep geneesmiddelen die receptortyrosinekinaseremmers worden genoemd. De stof werkt door de activiteit van bepaalde receptortyrosinekinase-eiwitten, PDGFRA en KIT genaamd, die op het oppervlak van GIST- of mestcellen worden aangetroffen, te blokkeren. Deze receptoren helpen de celgroei onder controle te houden en kunnen abnormaal (gemuteerd) zijn in GIST- en mestcellen, waardoor de cellen zich ongecontroleerd vermenigvuldigen. Door de werking van de abnormale eiwitten te blokkeren, zal het geneesmiddel naar verwachting de groei van de GIST- of mestcellen helpen vertragen.

Welke voordelen bleek Ayvakyt tijdens de studies te hebben?

Gastro-intestinale stromale tumor

Ayvakyt bleek van nut te zijn in één hoofdstudie onder 38 patiënten met GIST bij wie de kankercellen een mutatie (verandering) in het PDGFRA-eiwit, D842V-mutatie genaamd, vertoonden. In de studie, waarin Ayvakyt niet met een ander geneesmiddel werd vergeleken, reageerde de ziekte bij 95 % van de patiënten (36 van de 38) op de behandeling en duurde het gemiddeld 22 maanden voordat de kanker bij behandelde patiënten verergerde.

Geavanceerde systemische mastocytose

Bij geavanceerde systemische mastocytose bleek Ayvakyt van nut te zijn in één lopend hoofdonderzoek: van de 47 patiënten met geavanceerde systemische mastocytose die eerder systemische therapie kregen, reageerden er 28 (60 %) op behandeling met Ayvakyt. Hoewel de patiënten slechts gedurende een beperkte periode zijn gevolgd, wordt verwacht dat de respons gemiddeld ten minste 12 maanden zal aanhouden.

Indolente systemische mastocytose

Ayvakyt bleek werkzaam te zijn bij het verminderen van de ernst van ISM-symptomen in een lopende studie onder 212 patiënten met matige tot ernstige ISM die niet op symptomatische behandeling hadden gereageerd. In de studie werd Ayvakyt vergeleken met een placebo (schijnbehandeling). Alle patiënten kregen ook een door hun arts bepaalde behandeling om hun ziekteverschijnselen te beheersen. De ernst van de ISM-symptomen werd beoordeeld aan de hand van de totale symptoomscore (TSS) van het ISM-symptoomscoreformulier, een scoresysteem om de ernst van

11 ISM-symptomen te beoordelen Na 24 weken behandeling was de TSS van de patiënten die met Ayvakyt werden behandeld gemiddeld met 16 % gedaald, tegenover 9 % bij de patiënten die een placebo kregen. Na 24 weken behandeling had ongeveer 53 % van de met Ayvakyt behandelde patiënten de doelstelling bereikt van een vermindering van de concentratie mestcellen of aggregaten (ophoping van mestcellen in het beenmerg met ten minste 50 %).

Welke risico's houdt het gebruik van Ayvakyt in?

Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle bijwerkingen van en beperkende voorwaarden voor Ayvakyt.

Bij patiënten met GIST zijn de meest voorkomende bijwerkingen van Ayvakyt (die bij meer dan 20 op de 100 personen optreden) misselijkheid, vermoeidheid, anemie (laag aantal rode bloedcellen), periorbitaal, gezichts- of perifeer oedeem (zwellen van de ogen, het gezicht, de enkels of de voeten), hyperbilirubinemie (hoge concentratie bilirubine in het bloed, wat wijst op leverproblemen), diarree, braken, verhoogde traanproductie (tranende ogen), verminderde eetlust en geheugenverlies (vergeetachtigheid).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen van Ayvakyt bij patiënten met GIST (die bij minder dan 6 op de 100 personen kunnen optreden) zijn anemie en pleurale effusie (vocht rond de longen).

Bij patiënten met geavanceerde systemische mastocytose zijn de meest voorkomende bijwerkingen (die bij meer dan 20 op de 100 personen kunnen optreden) periorbitaal en perifeer oedeem, trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes) en anemie.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen (die bij minder dan 2 op de 100 personen kunnen optreden) zijn subdurale hematomen (ophoping van bloed tussen de schedel en het oppervlak van de hersenen), bloedarroede en bloedingen.

Bij patiënten met ISM was de meest voorkomende bijwerking (die bij meer dan 10 op de 100 personen kan optreden) perifeer oedeem.

Waarom is Ayvakyt geregistreerd in de EU?

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van Ayvakyt groter zijn dan de risico's en dat dit middel geregistreerd kan worden voor gebruik in de EU.

Een groot deel van de GIST-patiënten met een PDGFRA-D842V-mutatie had gedurende een significante tijdsduur baat bij Ayvakyt. Vergelijkbare resultaten zijn niet eerder waargenomen. De resultaten voor Ayvakyt zijn beter dan de in de literatuur gerapporteerde resultaten voor andere geneesmiddelen van hetzelfde type bij deze patiëntenpopulatie, waarvoor weinig behandelingsopties beschikbaar zijn. Weliswaar had Ayvakyt ook aanzienlijke bijwerkingen, maar deze waren meestal vergelijkbaar met die van andere geneesmiddelen van hetzelfde type en werden beheersbaar geacht.

Bij geavanceerde systemische mastocytose, waarbij de behandelingsopties ook beperkt zijn, waren de voordelen veelbelovend en klinisch relevant, terwijl het algemene veiligheidsprofiel consistent lijkt te zijn met dat van GIST.

Voor ISM bleek Ayvakyt zowel de ernst van de symptomen als de abnormale concentratie mestcellen bij patiënten te verminderen. Ten tijde van de goedkeuring waren er geen goedgekeurde behandelingen die de onderliggende oorzaak behandelen of van invloed waren op het verloop van het ISM. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld met Ayvakyt bij gebruik voor de behandeling van ISM. Aangezien er nog enige onzekerheid blijft bestaan over de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van Ayvakyt bij de behandeling van ISM, zullen deze nader worden

beoordeeld op basis van verdere gegevens die worden verkregen in de lopende studie onder ISM-patiënten.

Aan Ayvakyt is 'voorwaardelijke registratie' verleend. Dit betekent dat het Europees Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van Ayvakyt groter zijn dan de risico's, maar dat het bedrijf aanvullend bewijs moet overleggen na toelating.

Voorwaardelijke registratie wordt verleend op basis van minder volledige gegevens dan gewoonlijk. Voorwaardelijk registratie wordt verleend voor geneesmiddelen die voldoen aan een onvervulde medische behoefte om ernstige ziekten te behandelen wanneer de voordelen van het in een vroeger stadium verkrijgbaar zijn groter zijn dan de risico's in verband met het gebruik van de geneesmiddelen in afwachting van verder bewijs. Het Geneesmiddelenbureau zal jaarlijks eventuele nieuw beschikbare informatie beoordelen totdat de gegevens zijn vervolledigd, en dit overzicht zo nodig laten bijwerken.

Aangezien aan Ayvakyt voorwaardelijke registratie is verleend, zal het bedrijf dat Ayvakyt in de handel brengt aanvullende resultaten verstrekken over de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel uit een studie naar Ayvakyt zoals dat in de praktijk wordt gebruikt door patiënten met GIST.

Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Ayvakyt te waarborgen?

Aanbevelingen en voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten in acht moeten nemen voor een veilig en doeltreffend gebruik van Ayvakyt, zijn opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter.

Zoals voor alle geneesmiddelen worden gegevens over het gebruik van Ayvakyt continu gevolgd. Bijwerkingen waargenomen voor Ayvakyt worden nauwkeurig geëvalueerd en indien nodig worden maatregelen getroffen om patiënten te beschermen.

Overige informatie over Ayvakyt

Op 24 september 2020 is een in de hele EU geldige voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van Ayvakyt verleend.

Meer informatie over Ayvakyt is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ayvakyt.

Dit overzicht is voor het laatst bijgewerkt in 01-2024.