



HAL
open science

GIST avancées : quels traitements en 2022

Léo Mas, Jean-Baptiste Bachet

► **To cite this version:**

Léo Mas, Jean-Baptiste Bachet. GIST avancées : quels traitements en 2022. Bulletin du Cancer, 2022, 109 (10), pp.1082-1087. 10.1016/j.bulcan.2022.06.009 . hal-04211073

HAL Id: hal-04211073

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-04211073>

Submitted on 19 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Titre : GIST avancées : quels traitements en 2022

Title : Advanced GIST : which treatments in 2022

Auteurs : Léo Mas, Jean-Baptiste Bachet

Affiliations

Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie digestive, Hôpital Pitié Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital – 75013, APHP, Paris, France

Correspondant :

Docteur Léo Mas,

Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie digestive, Hôpital Pitié Salpêtrière, APHP, 47-83, boulevard de l'Hôpital – 75013 Paris.

Secrétariat : téléphone 01 42 16 10 41 fax 01 42 16 12 38 ; Email : leo.mas@aphp.fr

Mots clés : GIST avancée ; KIT ; PDGFRA ; D842V ; avapritinib ; ripretinib

Key words : Advanced GIST ; KIT ; PDGFRA ; D842V ; avapritinib ; ripretinib

RESUME

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs digestives rares. Les mutations de *KIT* représentent l'altération moléculaire la plus fréquente chez ces patients (environ 70%), suivie par les mutations de *PDGFRA* (10-15%) dont la mutation D842V représente la majorité des cas. La déficience de la succinate déshydrogénase (SDH) ou des altérations des gènes *NF1*, *BRAF^{V600E}*, *RAS* et *NTRK* représentent des sous-groupes moléculaires plus rares. Au stade avancé, le traitement des GIST repose sur les inhibiteurs de tyrosine kinase dont l'imatinib qui est le traitement de référence en première ligne depuis le début des années 2000, le sunitinib et le regorafenib étant les standards de deuxième et troisième ligne, respectivement. Deux nouvelles molécules ont récemment été évaluées chez les patients atteints de GIST avancées. Le ripretinib est devenu le traitement validé en 4^e ligne en cas de mutation de *KIT* ou *PDGFRA* non-D842V, et l'efficacité de l'avapritinib a été démontrée chez les patients avec mutation D842V jusqu'alors résistants aux traitements validés. L'avapritinib est désormais le traitement de première ligne recommandé dans ce sous-groupe, et pourrait représenter une option supplémentaire dont la place reste à préciser chez les autres patients. Des traitements spécifiques sont disponibles ou en cours d'évaluation pour certains sous-groupes rares, et de nouvelles stratégies thérapeutiques sont susceptibles d'améliorer encore la prise en charge de ces patients prochainement. Les objectifs de cette synthèse sont de résumer les résultats des essais récents et la place de ces nouvelles molécules, ainsi que les principales stratégies en développement pour les GIST avancées.

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare digestive tumors. Activating *KIT* mutations are the most common molecular alteration in these patients, identified in approximately 70% of cases, followed by *PDGFRA* mutations (10-15%), of which the D842V mutation accounts for most cases. Succinate dehydrogenase (SDH) deficiency and alterations involving *NF1*, *BRAF^{V600E}*, *RAS* or *NTRK* genes are rare molecular subgroups. In advanced GIST, treatment is based on tyrosine kinase inhibitors, including imatinib, which has been the standard first-line treatment since the early 2000s, with sunitinib and regorafenib as second- and third-line standards, respectively. Two new compounds have recently been evaluated in patients with advanced GIST. Ripretinib has become the validated fourth-line therapy for patients with *KIT* or *PDGFRA* non-D842V mutations, and avapritinib has been shown to be effective in patients with D842V mutations who were previously resistant to validated treatments. Avapritinib is now the recommended first-line treatment in this subgroup and may represent an additional option, whose place remains to be clarified, in pre-treated patients without D842V mutations. Specific treatments are available or under evaluation for some rare subgroups, and new therapeutic strategies are likely to further improve the management of advanced GIST in the coming years. This overview summarizes the results of recent trials and the place of these new molecules, as well as the main strategies under development for advanced GIST.

1 Introduction

2 Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs digestives rares,
3 avec une incidence estimée à environ 12 cas par million d'habitants et par an en France (700-
4 900 cas annuels) (1). Ces tumeurs sont dérivées des cellules interstitielles de Cajal, et
5 localisées pour la plupart au niveau gastrique (~60% des cas) et de l'intestin grêle (~25%) (2).
6 Les mutations activatrices de *KIT*, identifiées dans environ 70% des cas principalement au
7 niveau de l'exon 11, et plus rarement de l'exon 9, représentent la principale altération
8 moléculaire associée à l'oncogenèse de ces tumeurs et sont la cible de l'imatinib, un inhibiteur
9 de tyrosine kinase (TKI) qui constitue le traitement de référence en première ligne des GIST
10 avancées depuis le début des années 2000 (2). Dans la population globale des GIST,
11 l'imatinib à la dose de 400mg/j permet l'obtention d'un contrôle tumoral chez 70-80% des
12 patients, avec un taux de réponse objective (TRO) d'environ 50%, et une survie sans
13 progression (SSP) de l'ordre de 20 mois (tableau 1) (3,4). Une efficacité moindre de
14 l'imatinib à 400 mg/j a cependant été rapportée chez les patients porteurs d'une mutation de
15 l'exon 9 de *KIT* pour lesquels une dose de 800mg par jour a démontré un bénéfice de SSP
16 (sans amélioration significative de la survie globale) et représente donc une option en
17 première ligne (5,6). Dans une étude rétrospective portant sur 24 patients avec mutation de
18 l'exon 9, une escalade de dose secondaire après un traitement initial à la dose de 400 mg/j
19 permettait d'atteindre une survie avant échec de l'imatinib de 21 mois, suggérant que cette
20 attitude peut être envisagée afin d'optimiser la tolérance et l'adhérence au traitement (7).

21 Si la résistance primaire à l'imatinib est rare en cas de mutation de *KIT*, la sélection
22 polyclonale sous traitement de mutations, principalement au niveau des exons 13-14 ou 17-18
23 de *KIT*, conduit à une résistance secondaire chez la majorité des patients (2). Ces mutations
24 ont conduit à évaluer d'autres TKIs présentant un spectre d'action différent et capables de
25 cibler certaines mutations de résistance identifiées. Ainsi, le sunitinib et le regorafenib ont

26 successivement démontré leur efficacité dans des essais de phase III contre placebo chez des
27 patients pré traités avec des SSP médiane de 6,3 et 4,8 mois (tableau 1), et sont devenus les
28 traitements standards de deuxième et troisième ligne, respectivement (8,9).

29 Bien que le pronostic des GIST avancées ait été transformé par l'utilisation de ces
30 TKIs, ces traitements se sont révélés inefficaces pour la majorité des patients sans mutation de
31 *KIT* pour lesquels les options thérapeutiques sont longtemps restées limitées. Parmi ceux-ci,
32 d'autres altérations moléculaires ont été progressivement identifiées permettant aujourd'hui
33 de définir le processus oncogénique en cause chez la quasi-totalité des patients. Les patients
34 porteurs de mutations de *PDGFRA* (10-15%), dont la majorité au niveau de l'exon 18
35 conduisent à la substitution d'une valine pour un acide aspartique au niveau du codon 842
36 (D842V), constituent le deuxième sous-groupe moléculaire le plus fréquent. Ces GISTs
37 mutées *PDGFRA* sont principalement localisées au niveau gastrique et sont associées, en cas
38 de mutation D842V uniquement, à une résistance primaire à l'imatinib ainsi qu'aux autres
39 TKIs précédemment validés (2). En l'absence de mutations de *KIT* et de *PDGFRA*, d'autres
40 anomalies plus rares ont été identifiées comme la déficience de la succinate déshydrogénase
41 (SDH), secondaire à des mutations des gènes codant pour les différentes sous unités de la
42 SDH ou à une hyperméthylation du promoteur de *SDHC*, des mutations des gènes *NF1*, *BRAF*
43 ^{V600E}, *RAS*, ou des gènes de fusion impliquant *NTRK3* ou *FGFR1* (2).

44

45 Deux nouvelles molécules en 2020 :

46 En 2020, l'essai de phase III INVICTUS a comparé le ripretinib, un nouveau TKI
47 ciblant un large panel de mutations de résistance de *KIT* et de *PDGFRA*, à un placebo chez
48 129 patients après échec de l'imatinib, du sunitinib et du regorafenib (tableau 1). Un bénéfice
49 significatif du ripretinib était observé avec une SSP de 6,3 mois vs 1 mois dans le bras

50 placebo ($p < 0,0001$), un taux de réponse objective (TRO) de 9% (réponses partielles
51 uniquement) vs 0%, et une survie globale médiane de 18,2 vs 6,3 mois, respectivement (HR
52 0,41) (10,11). Le profil de tolérance était acceptable avec des effets indésirables (EI) de grade
53 ≥ 3 représentés principalement par une élévation de la lipase (5%), une hypertension artérielle
54 (4%), une asthénie (2%) ou une hypophosphatémie (2%). En combinant les génotypes
55 déterminés à la fois par biopsie tissulaire et par biopsie liquide avant inclusion, une mutation
56 de *KIT* était identifiée dans 88% des cas (exon 11 : 67%, exon 9 : 18%), 3 patients
57 présentaient une mutation de *PDGFRA* non-D842V, et aucune mutation de *KIT* ni *PDGFRA*
58 n'était identifiée dans 7% des cas. Parmi les patients avec mutations de *KIT*, 28% ($n=36$) et
59 38% ($n=49$) présentaient 2 ou 3 mutations distinctes, respectivement, les mutations de
60 résistance les plus fréquemment identifiées concernant les exons 17 ($n=71$) et 13 ($n=43$). En
61 analyse de sous-groupes, le bénéfice du ripretinib restait significatif chez les patients
62 présentant une mutation des exons 11, 9, 13 ou 17 de *KIT* (12). Ces résultats ont conduit à une
63 autorisation d'accès précoce du ripretinib qui représente depuis le traitement de référence en
64 4^{ème} ligne thérapeutique chez les patients atteints de GIST avancées avec mutations de *KIT* ou
65 *PDGFRA* non-D842V.

66 Les GIST porteuses de mutations D842V de *PDGFRA* sont associées à une résistance
67 primaire à l'imatinib se traduisant par un pronostic défavorable jusqu'au développement
68 récent de l'avapratinib, un nouveau TKI développé pour cibler les formes actives des mutants
69 de *KIT* et de *PDGFRA*, dont les mutations D842V (13,14). Son efficacité a été démontrée
70 dans l'essai multicentrique international de phase I NAVIGATOR, évaluant l'avapratinib chez
71 des patients atteints de GIST non résecables ou métastatiques (15,16). Au total, 56 patients
72 avec mutation D842V ont été inclus dans cet essai parmi lesquels les taux de contrôle tumoral
73 et TRO étaient de 100% et 91% (dont 13% de réponses complètes), respectivement, avec une
74 durée de réponse médiane de 27,6 mois. La SSP médiane était de 34,0 mois, et le taux de

75 survie globale à 3 ans de 61% (médiane non atteinte) (tableau 1). Le profil de tolérance était
76 marqué par des effets indésirables (EI) d'intérêt particuliers se manifestant par une atteinte
77 cognitive (troubles mnésiques principalement, confusion, encéphalopathie) ou des
78 hémorragies intracrâniennes (HIA) rapportés chez 46% (dont 5% de grade ≥ 3) et 3% des
79 patients, respectivement. Une modification de dose permettait une amélioration au grade 1 ou
80 un amendement des EI cognitifs dans 86% des cas avec un délai médian de 1,6 semaines. Ces
81 données d'efficacité ont par la suite été confortées dans un essai de phase I/II comparable
82 mené en Chine avec un TRO de 75% (15/20) (17). Ces résultats démontrent donc l'efficacité
83 sans précédent de l'avapritinib chez les patients atteints de GIST avancées avec mutation
84 D842V de *PDGFRA*, et ont conduit à une AMM conditionnelle qui positionne désormais cette
85 molécule comme traitement de première ligne dans ce sous-groupe de patients. Le ripretinib
86 pourrait également représenter une option thérapeutique, une activité anti tumorale contre les
87 mutants D842V ayant également été rapportée dans les études pré cliniques, mais le bénéfice
88 de ce traitement dans cette population reste à démontrer (18).

89 L'essai NAVIGATOR a par ailleurs inclus une cohorte de patients sans mutations
90 D842V dont les résultats suggéraient également une activité de l'avapritinib, bien que plus
91 modeste. Dans la population de GIST avec mutations de *KIT* ou de *PDGFRA* non-D842V
92 traités par avapritinib en 4^e ligne ou plus (n=103), le TRO était de 17%, avec une durée de
93 réponse médiane de 10,2 mois, et une SSP médiane de 3,7 mois (19). Ces résultats ont mené à
94 l'essai de phase III VOYAGER qui a comparé l'avapritinib au regorafenib en 3^e ligne ou plus
95 chez 476 patients (20). Dans la population de patients porteurs de mutations de *KIT* ou
96 *PDGFRA* non-D842V (n=463), la SSP médiane était de 3,9 vs 5,6 mois (p=0.012) pour les
97 patients traités par avapritinib et regorafenib, respectivement. Le taux de contrôle tumoral
98 était de 63% vs 75%, avec un TRO (réponses partielles uniquement) significativement
99 supérieur dans le bras avapritinib (16% vs 7%, p<0,003). Par ailleurs, le profil de tolérance

100 dans cette étude était similaire aux données antérieures avec néanmoins un taux inférieur d'EI
101 cognitifs (26%, dont 1% de grade ≥ 3). Bien que cet essai soit négatif, il confirme l'activité
102 antitumorale de l'avapritinib chez les patients atteints de GIST avancées prétraités et sans
103 mutations D842V. Si la place exacte de cette molécule reste à préciser, ces données pourraient
104 amener à considérer l'avapritinib comme une option supplémentaire, également en l'absence
105 de mutation D842V, après échec du ripretinib. Les principaux résultats des différents essais de
106 phase III et/ou évaluant l'avapritinib sont synthétisés dans le tableau 1.

107

108 Autres génotypes

109 Les GIST SDH-déficientes représentent la majorité des GIST sans mutation de
110 KIT/PDGFR α et un sous-groupe pour lequel l'efficacité des TKIs disponibles reste
111 aujourd'hui limitée (21). La dysfonction du complexe SDH dans ces tumeurs conduit, entre
112 autres, à un phénotype pseudo-hypoxique en lien avec l'accumulation de HIF α (hypoxia-
113 inducible factor α) suggérant un bénéfice potentiel des TKIs avec activité anti-angiogénique
114 (2). Le sunitinib était ainsi associé à un TRO de près de 20% dans une large cohorte
115 rétrospective, et le regorafenib en première ligne permettait un contrôle tumoral dans 87% des
116 cas, avec néanmoins une seule réponse partielle observée (7%), chez 15 patients sans
117 mutations de KIT/PDGFR α inclus dans l'essai de phase II REGISTRI (21,22). Ces derniers
118 résultats sont cependant à considérer avec prudence du fait du caractère souvent indolent de
119 ce sous-groupe de GIST, rendant difficile l'interprétation du taux de stabilité tumorale (2).
120 Des inhibiteurs spécifiques de HIF α sont également en développement dans différents types
121 de tumeurs associées à une surexpression de HIF (NCT04895748, NCT04924075), avec une
122 activité tumorale rapportée notamment chez un patient atteint de paragangliome avec
123 mutation *SDH*, et pourraient représenter de bons candidats à évaluer pour les GIST SDH-
124 déficientes dans le futur (23). Par ailleurs, un modèle de GIST SDH-déficiente a récemment

125 permis de mettre en évidence l'intérêt potentiel du Temozolomide dans ce sous-groupe avec
126 des résultats prometteurs sur 5 patients (100% de contrôle tumoral, 40% de réponse
127 objective), motivant une étude de phase II en cours (NCT03556384) (24). Une surexpression
128 des voies de signalisation FGF/FGFR a également été rapportée dans les GIST SDH-
129 déficientes, et un nouvel inhibiteur pan-FGFR, le rogaratinib, est en cours d'évaluation dans
130 un essai de phase II (NCT04595747) (25).

131 Plusieurs sous-groupes moléculaires plus rares peuvent quant à eux bénéficier de
132 traitements ciblés spécifiques. Pour les patients porteurs de gènes de fusion de *NTRK*, le
133 larotrectinib a démontré son efficacité chez 4 patients atteints de GIST dans un essai de phase
134 I/II avec un taux de réponse de 100% et des durées de réponse prolongées (26). L'activité du
135 dabrafenib a également été rapportée chez un patient avec mutation de *BRAF*^{V600E}, bien
136 qu'aucun essai n'est validé le bénéfice de ce type de traitement dans les GIST (27).

137

138 Stratégies thérapeutiques en développement :

139 Plusieurs TKIs comme le lenvatinib (NCT04193553) ou de nouvelles molécules
140 (NCT05160168, NCT04936178) sont en cours d'évaluation clinique en monothérapie et
141 susceptibles de cibler l'ensemble des mutations de résistance identifiées. Aussi, de nouvelles
142 stratégies thérapeutiques sont en développement et pourraient permettre d'améliorer encore la
143 prise en charge de ces patients. L'utilisation des TKIs en combinaison est susceptible
144 d'étendre le spectre des mutations de résistance ciblées, des résultats prometteurs ont par
145 exemple été rapportés avec un traitement par sunitinib et bezuclastinib, un TKI ciblant les
146 mutations de l'exon 17-18 de *KIT*, après échec de l'imatinib et cette association est
147 actuellement évaluée dans un essai de phase III (NCT05208047). D'autres essais en cours
148 évaluent également des combinaisons de TKIs et d'inhibiteurs de checkpoints immunitaires,

149 comme l'association de l'imatinib à l'atezolizumab (essai ATEZOGIST, NCT05152472) ou
150 du regorafenib à l'avelumab (essai REGOMUNE, NCT03475953). Par ailleurs, l'utilisation
151 de l'ADN tumoral circulant pour monitorer l'apparition de mutation de résistance, avec une
152 meilleure représentation de l'hétérogénéité tumorale, et adapter le traitement selon le profil
153 d'activité des différents TKIs à disposition représente une stratégie prometteuse qui nécessite
154 encore une validation dans des essais prospectifs (28). Enfin au-delà des TKIs, de nouvelles
155 approches thérapeutiques basées sur les anticorps monoclonaux conjugués, bien que des
156 premiers résultats décevants ai été récemment rapportés, ou encore sur la radiothérapie interne
157 vectorisée ciblant GRPR (NCT03872778) sont en développement et potentiellement à même
158 de surmonter les problématiques liées aux mutations de résistance (29).

159

160 Conclusion

161 Pour les GIST avancées porteuses de mutations de *KIT* ou de *PDGFRA* non-D842V,
162 l'imatinib reste le traitement de première ligne, le sunitinib et le regorafenib étant les
163 standards de deuxième et troisième ligne, respectivement. Le ripretinib est désormais indiqué
164 en 4^{ème} ligne et disponible dans le cadre d'un accès précoce En cas de mutations D842V de
165 *PDGFRA*, l'avapritinib est le nouveau traitement de référence en première ligne, et pourrait
166 représenter une option supplémentaire dont la place reste à préciser pour les autres patients.
167 L'évaluation du ripretinib chez les patients porteurs de mutations D842V et du Temozolomide
168 pour les GIST SDH-déficientes pourrait permettre d'étendre les possibilités thérapeutiques
169 dans ces sous-groupes de patients. Plusieurs stratégies thérapeutiques nouvelles, basées entre
170 autres sur des associations de TKIs, l'immunothérapie, les anticorps monoclonaux conjugués
171 ou la radiothérapie interne vectorisée, sont par ailleurs en développement et susceptibles
172 d'améliorer encore la prise en charge des GIST avancées dans les prochaines années.

173 DECLARATIONS

174 Conflit d'intérêt : aucun.

175

176 REFERENCES

- 177 1. de Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, Le Guellec S, Chabaud S, Terrier P, et al.
178 Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate
179 malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One*. 2021
180 Feb 25;16(2):e0246958.
- 181 2. Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. *Nat*
182 *Rev Dis Primers*. 2021 Dec;7(1):22.
- 183 3. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts
184 PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal
185 tumors. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):472–80.
- 186 4. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-
187 free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised
188 trial. *Lancet*. 2004 Oct 25;364(9440):1127–34.
- 189 5. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group (MetaGIST). Comparison of two
190 doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal
191 tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1247–53.
- 192 6. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal
193 stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for
194 diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Jan;33(1):20–33.
- 195 7. Callejo A, Faouzi S, Bouché O, Bertucci F, Chevalier T, Isambert N, et al. Starting
196 Imatinib at 400 mg Daily in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumors Harboring
197 KIT Exon 9 Mutations: A Retrospective, Multicenter Study. *Targ Oncol*. 2021
198 Jul;16(4):485–92.
- 199 8. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al.
200 Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal
201 tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006 Oct
202 14;368(9544):1329–38.
- 203 9. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al.
204 Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after
205 failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised,
206 placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):295–302.
- 207 10. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib
208 in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind,
209 randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020 Jul
210 1;21(7):923–34.
- 211 11. Mehren M von, Heinrich MC, George S, Zalcberg JR, Bauer S, Gelderblom H, et al.
212 1540P Ripretinib as ≥4th-line treatment in patients with advanced gastrointestinal
213 stromal tumor: Long-term update from the phase III INVICTUS study. *Annals of*
214 *Oncology*. 2021 Sep 1;32:S1120–1.

- 215 12. Bauer S, Heinrich MC, George S, Zalcborg JR, Serrano C, Gelderblom H, et al. Clinical
216 Activity of Ripretinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor
217 Harboring Heterogeneous KIT/PDGFR Mutations in the Phase III INVICTUS Study.
218 Clin Cancer Res. 2021 Dec 1;27(23):6333–42.
- 219 13. Evans EK, Gardino AK, Kim JL, Hodous BL, Shutes A, Davis A, et al. A precision
220 therapy against cancers driven by KIT/PDGFR mutations. Sci Transl Med. 2017 Nov
221 1;9(414):eaa01690.
- 222 14. Cassier PA, Fumagalli E, Rutkowski P, Schöffski P, Van Glabbeke M, Debiec-Rychter
223 M, et al. Outcome of patients with platelet-derived growth factor receptor alpha-mutated
224 gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. Clin Cancer Res.
225 2012 Aug 15;18(16):4458–64.
- 226 15. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, Schöffski P, Serrano C, Kang YK, et al.
227 Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour
228 (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. The Lancet Oncology. 2020 Jul
229 1;21(7):935–46.
- 230 16. Jones RL, Serrano C, Mehren M von, George S, Heinrich MC, Kang YK, et al.
231 Avapritinib in unresectable or metastatic PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal
232 stromal tumours: Long-term efficacy and safety data from the NAVIGATOR phase I
233 trial. European Journal of Cancer. 2021 Mar 1;145:132–42.
- 234 17. Li J, Cai S, Deng Y, Wu X, Zheng Z, Zhou Y, et al. SO-12 Updated safety, efficacy, and
235 PK results from an open-label, multicenter, phase I/II study of avapritinib in Chinese
236 patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors. Annals of
237 Oncology. 2021 Jul 1;32:S207.
- 238 18. Smith BD, Kaufman MD, Lu WP, Gupta A, Leary CB, Wise SC, et al. Ripretinib (DCC-
239 2618) Is a Switch Control Kinase Inhibitor of a Broad Spectrum of Oncogenic and Drug-
240 Resistant KIT and PDGFRA Variants. Cancer Cell. 2019 May 13;35(5):738-751.e9.
- 241 19. George S, Jones RL, Bauer S, Kang Y, Schöffski P, Eskens F, et al. Avapritinib in
242 Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors Following at Least Three Prior
243 Lines of Therapy. Oncologist. 2021 Apr;26(4):e639–49.
- 244 20. Kang YK, George S, Jones RL, Rutkowski P, Shen L, Mir O, et al. Avapritinib Versus
245 Regorafenib in Locally Advanced Unresectable or Metastatic GI Stromal Tumor: A
246 Randomized, Open-Label Phase III Study. JCO. 2021 Oct;39(28):3128–39.
- 247 21. Boikos SA, Pappo AS, Killian JK, LaQuaglia MP, Weldon CB, George S, et al.
248 Molecular Subtypes of KIT/PDGFR Wild-Type Gastrointestinal Stromal Tumors.
249 JAMA Oncol. 2016 Jul 1;2(7):922–8.
- 250 22. Broto JM, Valverde C, Hindi N, Vincenzi B, Martinez-Trufero J, Grignani G, et al.
251 15200 REGISTRI: Regorafenib in first-line of KIT/PDGFR wild type advanced GIST:
252 Capitalize the A Spanish (GEIS), Italian (ISG) and French Sarcoma Group (FSG) phase
253 II trial. Annals of Oncology. 2021 Sep 1;32:S1111.

- 254 23. Papadopoulos KP, Jonasch E, Zojwalla NJ, Wang K, Bauer TM. A first-in-human phase
255 1 dose-escalation trial of the oral HIF-2a inhibitor PT2977 in patients with advanced
256 solid tumors. *JCO*. 2018 May 20;36(15_suppl):2508–2508.
- 257 24. Yebra M, Bhargava S, Kumar A, Burgoyne AM, Tang CM, Yoon H, et al. Establishment
258 of Patient-Derived Succinate Dehydrogenase-Deficient Gastrointestinal Stromal Tumor
259 Models for Predicting Therapeutic Response. *Clin Cancer Res*. 2022 Jan 1;28(1):187–
260 200.
- 261 25. Indio V, Schipani A, Nannini M, Urbini M, Rizzo A, De Leo A, et al. Gene Expression
262 Landscape of SDH-Deficient Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Med*. 2021 Mar
263 4;10(5):1057.
- 264 26. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al.
265 Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of
266 three phase 1/2 clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2020 Apr;21(4):531–40.
- 267 27. Falchook GS, Trent JC, Heinrich MC, Beadling C, Patterson J, Bastida CC, et al. BRAF
268 Mutant Gastrointestinal Stromal Tumor: First report of regression with BRAF inhibitor
269 dabrafenib (GSK2118436) and whole exomic sequencing for analysis of acquired
270 resistance. *Oncotarget*. 2013 Feb 25;4(2):310–5.
- 271 28. Gómez-Peregrina D, García-Valverde A, Pilco-Janeta D, Serrano C. Liquid Biopsy in
272 Gastrointestinal Stromal Tumors: Ready for Prime Time? *Curr Treat Options in Oncol*.
273 2021 Apr;22(4):32.
- 274 29. George S, Heinrich MC, Somaiah N, Van Tine BA, McLeod R, Laadem A, et al. A
275 phase 1, multicenter, open-label, first-in-human study of DS-6157a in patients (pts) with
276 advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *JCO*. 2022 Jun;40(16_suppl):11512–
277 11512.

278

279

282 **Tableau 1.** Synthèse des principaux essais de phase III et/ou évaluant l'avapritinib chez les
 283 patients atteints de GIST avancées.

	Ligne	Génotype	Phase	Design	N	TRO (%)	TCT (%)	SSP (mois)	SG (mois)
Werveij et al 2004 Casali et al 2017	1	Tous	III	Imatinib 400mg	473	51	85	20,4	46,8
				vs Imatinib 800mg	473	57	87	24	46,8
Blanke et al 2008	1	Tous	III	Imatinib 400mg	345	50	75	18	55
				vs Imatinib 800mg	349	45	67	20	51
Demetri et al 2006	2	Tous	III	Sunitinib	207	7	65	6,3	-
				vs Placebo	105	0	48	1,5	-
Demetri et al 2013	≥3	Tous	III	Regorafenib	133	4,5	76	4,8	NA
				vs Placebo	66	1,5	33	0,9	NA
Blay et al 2020 von Mehren et al 2021	≥4	Tous	III	Ripretinib	85	9	75	6,3	18,2
				vs Placebo	44	0	20	1	6,3
Kang et al 2021	3-4	Tous	III	Avapritinib	240	17	64	4,2	NA
				vs Regorafenib	236	7	75	5,6	NA
Georges et al 2021	≥4	Non D842V	I	Avapritinib	103	17	67	3,7	11,6
Heinrich et al 2020 Jones et al 2021	Toutes	PDGFRA D842V	I	Avapritinib	56	91	100	34	NA

TRO : taux de réponse objective ; TCT : taux de contrôle tumoral ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; NA : non atteinte.