



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

RYDAPT® (midostaurine)

**Mastocytose systémique agressive, mastocytose systémique
associée à une autre hémopathie maligne,
leucémie à mastocytes
Novartis Pharma S.A.S.**

Date de validation par la CEESP : 10 avril 2018

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	4
1.1	Sur le contexte.....	4
1.2	Sur l'analyse de l'efficience	4
1.2.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	4
1.2.2	En ce qui concerne l'efficience	5
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.4	Conclusion de la CEESP.....	5
1.5	Données complémentaires attendues.....	5
2.	Annexe 1 – Contexte de la demande	6
2.1	Objet de la demande	6
2.2	Produit et indication concernés par la demande	6
2.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	9
2.4	Historique du remboursement	10
3.	Annexe 2 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience.....	11
3.1	Documents support de l'analyse critique	11
3.2	Objectif de l'étude d'efficience.....	11
3.3	Analyse critique des prérequis en termes de démonstration du différentiel d'efficacité.....	11
	Bibliographie	19

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire Novartis, soutient une demande d'inscription de la midostaurine (Rydapt®) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population de patients adultes présentant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) ou une leucémie à mastocytes (LM), en monothérapie.

Cette maladie est une pathologie rare : l'incidence des formes systémiques en France est estimée entre 15 et 30 nouveaux patients par an¹. A ce jour, il n'existe aucun traitement disposant d'une AMM dans la mastocytose systémique.

La midostaurine a reçu une autorisation de mise sur le marché européen le 18 septembre 2017². Dans cette indication, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR III.

Le chiffre d'affaires prévisionnel a été estimé à [REDACTED] millions d'euros TTC après deux années de commercialisation, pour une population prévalente cible estimée à 60 patients par an.

Au jour de la rédaction de cet avis, la base de données clinicaltrials.gov indique qu'il existe 22 essais cliniques en cours évaluant l'utilisation de la midostaurine. La leucémie aiguë myéloïde est l'indication de ces essais dans la majorité des cas (18/22). Une publication s'intéresse à l'effet hépatique de la midostaurine. Deux essais en cours portent sur la mastocytose systémique et un sur l'adénocarcinome du rectum.

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation déposée par l'industriel est d'analyser l'efficience de la midostaurine en monothérapie comparée aux alternatives thérapeutiques existantes dans le traitement des patients adultes présentant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) ou une leucémie à mastocytes (LM).

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

L'évaluation médico-économique relative à la midostaurine soulève une réserve majeure, qui compromet la validité de l'évaluation déposée par l'industriel. Cette réserve majeure porte sur l'absence de données d'efficacité comparatives entre la midostaurine et les traitements comparateurs (alternatives thérapeutiques existantes hors AMM).

En conséquence, les données disponibles sur la midostaurine dans l'indication des mastocytoses systémiques ne permettent pas de quantifier de façon robuste un différentiel d'efficacité permettant de fonder une évaluation de l'efficience.

¹ D'après les données des ATU (environ 90 patients traités par RYDAPT dans le cadre des ATU octroyées depuis environ 6 ans) et les données issues d'un registre danois de patients âgés de 15 ans et plus atteints de mastocytose systémique, extrapolés à la population française adulte.

² La midostaurine a également reçu une autorisation de mise sur le marché européen dans une autre indication : le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec mutation du gène FLT3 et étant éligibles à une chimiothérapie intensive. Cette deuxième indication fait l'objet d'une autre demande de remboursement pour laquelle l'industriel revendique également un SMR important et une ASMR III. Dans cette indication, le chiffre d'affaires prévisionnel est estimé à [REDACTED] millions d'euros TTC après deux années de commercialisation pour une population prévalente cible estimée par l'industriel à 1 000 patients.

Seule cette réserve majeure sera développée dans l'annexe technique.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

En l'absence de données comparatives permettant de quantifier le différentiel d'efficacité de la midostaurine sur la survie globale et sur le taux de réponse par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes, l'efficience de la midostaurine en monothérapie ne peut être évaluée chez les patients adultes présentant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) ou une leucémie à mastocytes (LM).

Aucune étude permettant de lever la réserve majeure n'a été identifiée.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'industriel n'a pas présenté d'analyse d'impact budgétaire.

1.4 Conclusion de la CEESP

Les prérequis méthodologiques qui permettraient d'établir les conditions de l'efficience de la midostaurine (Rydapt®) dans l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée, ne sont pas remplis.

1.5 Données complémentaires attendues

La production de données comparatives robustes est un prérequis méthodologique nécessaire à la réalisation d'une évaluation de l'efficience.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique de la midostaurine (Rydpat®) en monothérapie comparée aux alternatives thérapeutiques existantes (traitements historiques) dans le traitement des patients adultes présentant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) ou une leucémie à mastocytes (LM), est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire Novartis dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116 :

- L'industriel revendique une ASMR III ;
- Le chiffre d'affaires prévisionnel a été estimé à [REDACTED] millions d'euros TTC en 2^{ème} année pleine de commercialisation, dont [REDACTED] millions d'euros TTC pour l'indication concernée par la présente évaluation.

2.2 Produit et indication concernés par la demande

La midostaurine est un inhibiteur de tyrosine kinase utilisé par voie orale. C'est un analogue de la staurosporine possédant une forte activité inhibitrice sur plusieurs tyrosines kinases. La midostaurine en se liant au domaine catalytique de ces kinases inhibe le signal mitogène des facteurs de croissance des cellules, contribuant ainsi à limiter la croissance cellulaire.

► Indication concernée par la demande

L'indication concernée par la présente demande d'inscription au remboursement concerne le traitement des patients adultes présentant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) ou une leucémie à mastocytes (LM).

La mastocytose est une pathologie rare, constituant un groupe hétérogène de maladies liées à la prolifération et à l'accumulation anormale de mastocytes dans un ou plusieurs organes.

Le mastocyte est une cellule produite dans la moelle osseuse, ses précurseurs circulent ensuite dans le sang avant de s'installer et de mûrir les tissus conjonctifs de la plupart des organes de l'organisme, en particulier la peau. En libérant différents médiateurs, les mastocytes participent à divers processus biologiques comme l'hypersensibilité immédiate, l'inflammation, la défense vis-à-vis de certains parasites ou bactéries, la réponse à une prolifération tumorale, aux processus de cicatrisation et de fibrose ainsi qu'à l'angiogenèse.

La forme la plus fréquente et généralement de bon pronostic est la mastocytose cutanée, accumulation anormale des mastocytes se limitant à la peau. En revanche, lorsque d'autres organes sont atteints, il s'agit de formes dites systémiques (MS).

La classification OMS 2016 compte 5 sous types de mastocytose systémique :

- Mastocytose systémique indolente (MSI) ;
- Mastocytose systémique latente (MSL) ;
- Mastocytose systémique agressive (MSA) ;
- Mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) ;
- Leucémie à mastocytes (LM).

L'indication de la midostaurine porte sur les MSA, MS-AHM et LM.

Les manifestations cliniques sont très hétérogènes et dépendent des localisations, de l'ampleur de l'infiltration mastocytaire et de la quantité de médiateurs mastocytaires libérés. L'infiltration tumorale importante entraîne à terme une défaillance d'organe menaçant le pronostic vital. La présentation clinique peut inclure des signes généraux de type fatigue ainsi que des manifestations :

- médullaires (anémie, neutropénie, thrombocytopénie),
- cutanées (prurit, flush),
- hépatiques (hépatomégalie, hypertension portale, ascite),
- spléniques (splénomégalie),
- digestives (syndrome de malabsorption, diarrhée, douleurs abdominales),
- osseuses (ostéoporose avec fractures pathologiques),
- neurologiques et psychiatriques (céphalées, insomnie, dépression, troubles de la mémoire).

La libération brutale des médiateurs peut également être à l'origine d'événements cliniques aigus de type malaises, angio-oedèmes voire de chocs anaphylactoïdes, constituant une urgence vitale.

► Stratégie thérapeutique

A ce jour, il n'existe pas de prise en charge standard de la MSA, de la MS-AHM et de la LM, ni de traitement disposant d'une AMM. Des traitements spécifiques à effet cytoréducteur sont recommandés dans ce contexte et utilisés en pratique clinique (hors AMM), notamment l'interféron alpha, la cladribine, la rapamycine et d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase.

Les réponses obtenues avec ces traitements sont faibles et le pronostic vital des patients reste sombre. Pour la MSA, la survie médiane est de l'ordre de 3,4 ans et de 2 mois pour la LM. Le pronostic peut être plus sombre si une autre hémopathie maligne est associée et selon sa nature.

► Place dans la stratégie thérapeutique

Le laboratoire Novartis considère que la midostaurine en monothérapie devrait être positionné comme le traitement de référence de première intention dans le traitement de la MSA, de la MS-AHM et de la LM.

► Population cible

L'incidence des formes agressives (MSA, MS-AHM, LM) en France est estimée entre 15 et 30 patients par an d'après les données des ATU (environ 100 patients traités par Rydpat® dans le cadre des ATU octroyées depuis environ 6 ans) et les données issues d'un registre danois de patients âgés de 15 ans et plus atteints de mastocytose systémique, extrapolées à la population française adulte.

La prévalence mondiale des MS est estimée entre 1/20 000 et 1/40 000³.

Les MS sont essentiellement observées chez l'adulte (âge moyen au diagnostic : 60 ans) et touchent préférentiellement les individus caucasiens, sans prédominance de sexe.

► Essais cliniques en cours

La base de données clinicaltrials.gov indique qu'il existe actuellement 22 essais cliniques en cours évaluant l'utilisation de la midostaurine. La leucémie aiguë myéloïde est l'indication de ces essais dans la majorité des cas (18/22). Une publication s'intéresse à l'effet hépatique de la midostaurine.

³ Orphanaide. Disponible en ligne : <http://www.orphanaide.com/maladiespublic/mastocytose-systemique-de-l-adulte/synthese.html> (consulté le 6 mars 2018).

Tableau 1. Essais clinique en cours évaluant l'utilisation de la midostaurine (consultation du site clinicaltrials.gov à la date du 22 mars 2018)

Titre de l'essai	Indication	Phase	date de début
A Study in Asia and Russia of Midostaurin Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Patients With FLT3-mutated AML	Leucémie Aiguë Myéloïde	2	mars-18
Pharmacokinetics and Safety of Midostaurin in Subjects With Impaired Hepatic Function and Subjects With Normal Hepatic Function	Insuffisance hépatique	1	mars-11
iCare4: Genomic Signatures With Midostaurin in Acute Myeloid Leukemia (UF-BMT-AML-001)	Leucémie Aiguë Myéloïde	2	mai-18
Trial to Assess the Efficacy of Midostaurin (PKC412) in Patients With c-KIT or FLT3-ITD Mutated t(8;21) AML	Leucémie Aiguë Myéloïde	2	avr-12
Midostaurin (PKC412) for Locally Advanced Rectal Cancer	Adénocarcinome rectal	1	août-11
Study to Assess the Safety and Efficacy of Midostaurin (PKC412) in Combination With Standard Chemotherapy During Induction and Consolidation Followed by 12 Months of Monotherapy in Patients With Newly-diagnosed FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia.	Leucémie Aiguë Myéloïde	3	déc-17
Midostaurin in Treating Older Patients With Mutated Acute Myeloid Leukemia Post-Transplant	Leucémie Aiguë Myéloïde	2	oct-17
Decitabine and Midostaurin in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	Leucémie Aiguë Myéloïde	2	juin-13
Phase II Midostaurin in Aggressive Systemic Mastocytosis and Mast Cell Leukemia	Mastocytose systémique	2	mars-05
Standard of Care +/- Midostaurin to Prevent Relapse Post Stem Cell Transplant in Patients With FLT3-ITD Mutated AML	Leucémie Aiguë Myéloïde	2	févr-14
Efficacy and Safety of Midostaurin in Patients With Aggressive Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia	Mastocytose systémique	2	oct-08
Midostaurin and Decitabine in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and FLT3 Mutation	Leucémie Aiguë Myéloïde	2	déc-15
Study of Crenolanib vs Midostaurin Following Induction Chemotherapy and Consolidation Therapy in Newly Diagnosed FLT3 Mutated AML	Leucémie Aiguë Myéloïde	3	mai-18
Midostaurin and Azacitidine in Treating Elderly Patients With Acute Myelogenous Leukemia	Leucémie Aiguë Myéloïde	1 2	juil-09
RAD001 in Combination With PKC412 in Patients With Relapsed, Refractory or Poor Prognosis AML or MDS	Leucémie Aiguë Myéloïde	1	janv-09
Protocol in Acute Myeloid Leukemia With FLT3-ITD	Leucémie Aiguë Myéloïde	2	mai-12

A Safety and Efficacy Study of LGH447 in Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) or High Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS)	Leucémie Aiguë Myéloïde	1	mars-14
Daunorubicin, Cytarabine, and Midostaurin in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia	Leucémie Aiguë Myéloïde	3	avr-08
Azacitidine With or Without Nivolumab or Midostaurin, or Decitabine and Cytarabine Alone in Treating Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome	Leucémie Aiguë Myéloïde	2 3	déc-17
Improving Risk Assessment of AML With a Precision Genomic Strategy to Assess Mutation Clearance	Leucémie Aiguë Myéloïde	2	juil-16
Ponatinib for FLT3-ITD Acute Myelogenous Leukemia	Leucémie Aiguë Myéloïde	1 2	juil-13
Study of Iomab-B Prior to HCT vs. Conventional Care in Older Subjects With Active, Relapsed or Refractory AML	Leucémie Aiguë Myéloïde	3	juin-16

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

► Médicament orphelin

La midostaurine est un médicament orphelin.

► AMM

L'autorisation européenne de mise sur le marché de la midostaurine dans l'indication concernée par la demande a été accordée le 18 septembre 2017.

A ce jour, la midostaurine est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant :

- une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) ou une leucémie à mastocytes (LM), indication concernée par la présente évaluation. La population cible prévalente a été estimée à 60 patients par an.
- une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3 et étant éligibles à une chimiothérapie intensive, indication faisant l'objet d'une autre demande de remboursement. La population cible prévalente a été estimée à 1000 patients par an.

RYDAPT a eu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis le 28 avril 2017 dans l'indication de mastocytose systémique agressive (Treatment of adult patients with aggressive systemic mastocytosis (ASM), systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm (SM-AHN), or mast cell leukemia (MCL)).

► ATU

Des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives sont octroyées depuis mai 2011 et une ATU de cohorte a été accordée en juillet 2016 et mise en place en novembre 2016 en France pour la midostaurine dans le traitement MSA ou de la LM.

La 1ère ATU nominative a été octroyée le 17 mai 2011. A partir du 2 juillet 2012, un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT) a été approuvé par l'ANSM et mis en place.

Une ATU de cohorte a ensuite été accordée le 21 juillet 2016 dans l'indication du traitement de la MSA ou de la LM chez les patients adultes pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée et sous réserve de la validation préalable de chaque inclusion par une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale.

A la date du 1er juillet 2017, 100 ATU ont été octroyées, dont 95 ATU nominatives (dont 39 avec renouvellement sous ATU de cohorte) et 5 ATU de cohorte. Certains patients ayant initié le traitement par midostaurine en ATU nominative ont ensuite été inclus dans l'ATU de cohorte à l'occasion de leur renouvellement de traitement.

A la date du 05 octobre 2017, 112 ATU ont été octroyées.

2.4 Historique du remboursement

Au jour de la rédaction de cet avis, la midostaurine n'est pas encore commercialisée en Europe. Le produit n'est actuellement disponible qu'aux Etats-Unis et au Canada.

► Conditionnement

Rydapt® est un traitement administré par voie orale et est conditionné par boîte de 112 capsules. La dose recommandée est de 100 mg deux fois par jour.

► Prix revendiqué et dépense annuelle par patient

Novartis sollicite l'inscription de Rydapt® sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics aux conditions suivantes, à savoir les prix fabricants hors taxe (PFHT) et prix public toutes taxes comprises (PPTTC) présentés ci-dessous.

Tableau 2. Prix sollicités pour Rydapt

CIP	Libellé	Conditionnement	PFHT (€)	PPTTC (€)
34009 301 136 0 8	Rydapt® 25 mg, capsule molle	Boîte de 112 (4 x 28) capsules	■	■

Selon l'industriel, la dépense annuelle moyenne par patient à ce prix est estimée à ■ € HT.

3. Annexe 2 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

3.1 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 30/10/2017) ;
- Rapport technique de l'évaluation d'efficience (version du 30/10/2017) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 30/10/2017)

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

Dans le cadre de l'analyse de ce dossier, aucune question technique n'a été adressée à l'industriel.

3.2 Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif de l'évaluation est d'analyser l'efficience de la midostaurine en monothérapie comparé aux alternatives thérapeutiques (traitements historiques) dans le traitement des patients adultes présentant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) ou une leucémie à mastocytes (LM).

Analyse de la HAS

L'objectif est conforme à la demande de remboursement.

3.3 Analyse critique des prérequis en termes de démonstration du différentiel d'efficacité

► Sources de données

Données utilisées pour estimer les courbes de survies de la midostaurine

La modélisation de la survie pour le bras midostaurine repose sur les données de l'essai clinique D2201.

L'étude D2201 est un essai de phase II multicentrique, non comparatif, en ouvert chez des patients atteints de mastocytose systémique agressive ou de leucémie à mastocytes, associées ou non à une hémopathie clonale non mastocytaire.

L'objectif principal était de mesurer le taux de réponse globale de la midostaurine administrée par voie orale à la dose de 100mg 2 fois par jour pendant les 6 premiers cycles de 4 semaines de traitement. La durée de la réponse, le délai de réponse et la survie globale étaient des critères de jugement secondaires.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

64% des patients étaient des hommes, d'âge médian de 64 ans. 51,7% avaient moins de 65 ans. La majorité (71,9%) présentait un score ECOG de 1 ou 2. 18% étaient atteints d'une MSA, 18% d'une leucémie à mastocytes et 64% d'une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne.

Principaux résultats

Les résultats sont fournis sur la population d'efficacité primaire (PEP) qui comptait 89 patients ; 27 patients ayant été exclus de l'analyse principale en raison de signes C non mesurés ou non attribuables à la mastocytose systémique, ou ayant reçu de l'hydroxyurée une semaine avant le début de l'étude.

A la date du cut off du 01/12/2014, 15 patients recevaient encore le traitement (16,9%) et le suivi médian était de 43 mois. Les principales raisons d'arrêt du traitement étaient les suivantes : progression de la maladie (39,3%), événement indésirable (24,7%), retrait du consentement (9%), décès suite à un événement indésirable (6,7%), décès suite à la progression de la maladie (1,1%), déviation au protocole (1,1%), résultat anormal de test (1,1%).

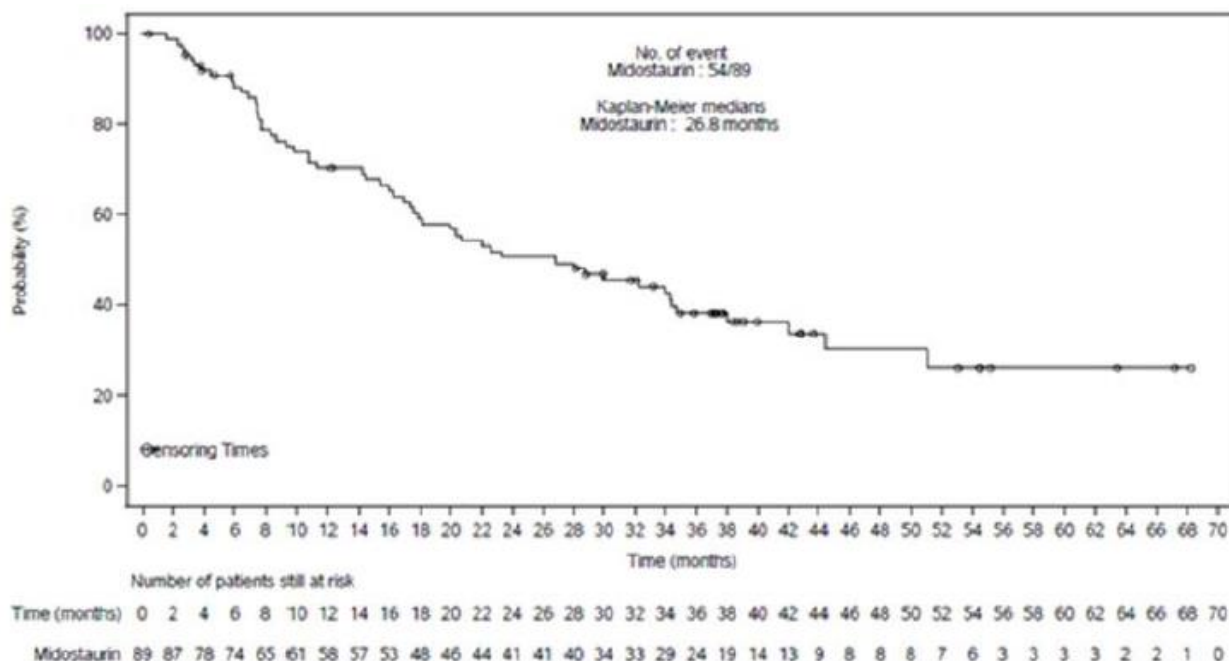
Le taux de réponse globale était défini comme la meilleure réponse (réponse majeure ou réponse partielle) obtenue durant les 6 premiers cycles du traitement et confirmée au moins 56 jours après.

Le taux de réponse globale était de 59,6% (IC95% = [48,6% ; 69,8%]), incluant 45% de réponse majeure et 14,6% de réponse partielle. Le taux de réponse globale diffère en fonction du type de mastocytose systémique, ainsi qu'en fonction de la présence ou non de la mutation c-kit D816V. Les effectifs des sous-populations étaient très faibles, ce qui limite la portée des résultats en sous-population.

La durée médiane de réponse était égale à 31,4 mois (IC95% = [10,8-NA]) avec un temps de réponse médian de 0,3 mois (IC95% = [0,1 – 3,7 mois]). La survie médiane de survie sans progression était de 17 mois (IC95% = [10,2 – 24,8]).

Après un suivi médian de 43 mois, la médiane de survie était égale à 26,8 mois (IC95% [17,6 – 34,7]).

Figure 1. Courbe de Kaplan Meier sur le critère secondaire de survie globale (Etude D2201 – Population PEP)



Données utilisées pour estimer les courbes de survies du comparateur

Il n'existe pas de traitement disposant d'une AMM dans cette pathologie. Cependant, des traitements spécifiques à effet cytoréducteur sont recommandés et utilisés en pratique clinique.

Les traitements historiques et leur répartition proviennent de l'avis de deux experts :

- Interféron 60%
- Cladribine 30%
- Hydroxyurée 5%
- Cytarabine 5%

Une revue systématique de littérature a été réalisée pour identifier les sources de données susceptibles de documenter l'efficacité des traitements historiques dans le traitement de la mastocytose systémique. Six études portant sur les traitements historiques ont été identifiées. La recherche documentaire et la revue systématique de littérature sont décrites dans un rapport annexe fourni par l'industriel.

Trois études sont prises en compte dans l'évaluation médico-économique pour estimer l'efficacité des traitements historiques dans le bras comparateur.

Chandesris et al. (Chandesris, 2016) : il s'agit d'une lettre à l'éditeur présentant les résultats d'une étude sur 28 patients atteints d'une mastocytose systémique et prenant la midostaurine sous ATU et suivis par le centre national de référence des mastocytoses (CEREMAST) ; un groupe contrôle de 44 patients non traités par midostaurine a été constitué par appariement selon la forme de mastocytose systémique et l'ancienneté du diagnostic afin de comparer les résultats d'efficacité de la midostaurine. Les patients du groupe contrôle avaient reçu plus de lignes de traitements (49% versus 21%).

Avec un suivi médian de 18,5 mois, le taux de réponse globale pour les patients traités par midostaurine était de 71% (57% réponse majeure, 14% réponse partielle). La proportion de patients en vie était de 42,7% (IC95% = [18% ; 100%]) dans le groupe midostaurine et de 14,9% (IC95% = [6% ; 36%]) dans le groupe contrôle, soit une augmentation du risque de décès de 2,2 fois par rapport au traitement par midostaurine (IC95% = [1,08 ; 4,47], $p=0,02$).

Deux autres études sont utilisées pour estimer l'efficacité des traitements historiques :

Barete et al (Barete, 2015) : il s'agit d'une étude rétrospective évaluant la cladribine. 37,5% des 32 patients traités par cladribine et ayant une mastocytose avancée ont atteint une réponse majeure.

W.Hauswirth et al (W.Hauswirth 2004): il s'agit d'une étude rétrospective portant sur la mastocytose systémique agressive et évaluant l'interféron. 40% des 5 patients traités par interféron ont atteint une réponse majeure. 4 de ces 5 patients étaient également traités par prednisolone.

Analyse de la HAS

Données utilisées pour la midostaurine

L'étude D2201 est un essai de phase II non comparatif dont le critère de jugement principal est le taux de réponse globale et non la survie globale. Par ailleurs, un nombre important de patients ont été jugés inéligibles par un comité indépendant (exclusion de 27 patients sur 116). L'analyse des critères de jugement a donc été réalisée sur 89 patients (population PEP), conduisant à un biais potentiel notamment dans l'analyse du critère de jugement principal.

Revue systématique de littérature sur les traitements historiques

La méthode de la revue systématique est de bonne qualité. Les bases de données utilisées et les critères de sélection appliqués sont pertinents. Les résultats de la revue sont clairement présentés. Les tableaux d'extraction sont disponibles en annexe du rapport.

Données utilisées pour le bras comparateur traitements historiques

L'industriel n'apporte aucune discussion quant à la question de la comparabilité des populations incluses dans les différentes études retenues par rapport à la population de l'indication évaluée, peu d'informations étant disponibles sur les caractéristiques des patients provenant des trois études sélectionnées.

Chandesris et al. (Chandesris, 2016) : l'article complet portant sur cette étude n'est pas disponible, l'industriel se base uniquement sur une lettre à l'éditeur (seule publication disponible). Les caractéristiques des patients du groupe contrôle ne sont pas connues :

- traitements historiques pris ;
- répartition des types de mastocytoses systémiques ;
- âge médian, proportion d'hommes, répartition des scores ECOG.

L'étude Chandesris 2016 se distingue par les traitements antérieurs reçus (davantage de lignes de traitements). L'impact sur la survie globale et sur le taux de réponse n'est pas discuté.

Les résultats sur les taux de réponse globale sont très différents entre l'essai D2201 et cette lettre à l'éditeur, ne permettant ainsi pas d'écarter le fait que les populations de l'étude de Chandesris ne soient pas comparables à celle de l'essai D2201.

	Essai D2201	Chandesris et al, 2016
Durée médiane de suivi	43 mois	18,5 mois
Proportion de patients en vie		Groupe midostaurine : 42,7% (IC95% = [18 ; 100]) Groupe contrôle : 14,9% (IC95% = [6 ; 36]) HR=2.2 (IC95% = [1,08 ; 4,47])
Taux de réponse globale	59,6%	Groupe midostaurine : 71 %
dont réponse majeure	45%	Groupe midostaurine : 57%
dont réponse partielle	14,6%	Groupe midostaurine : 14%

Les deux autres études ne sont pas suffisamment détaillées par l'industriel. Il s'agit de deux séries de cas, portant sur deux des quatre traitements historiques et sur des effectifs très faibles, notamment pour l'interféron (5 patients) qui représente 60% des traitements historiques dans la pathologie. Par ailleurs, l'étude retenue pour estimer la réponse majeure sous interféron ne porte que sur la mastocytose agressive (18% de la population de l'essai D2201).

La représentativité de ces deux traitements (cladribine et interféron) correspondant aux deux études sélectionnées par rapport aux comparateurs définis dans les choix structurants n'est pas discutée. Aucune autre donnée de qualité n'est disponible sur les traitements historiques, les traitements ne disposant d'AMM dans cette pathologie.

L'analyse de la comparabilité des populations de l'essai D2201 et des trois études identifiées par la revue systématique de la littérature est absente sur les caractéristiques cliniques.

Considérant les faibles effectifs et le manque de variables descriptives des populations incluses, aucune analyse comparative ajustée n'était possible. Seules des comparaisons naïves peuvent être réalisées.

En conclusion, les données disponibles pour évaluer l'efficacité des traitements historiques dans la population d'analyse sont insuffisantes pour fonder une évaluation médico-économique de la midostaurine versus les traitements historiques.

► Estimation des courbes de survie

Le modèle mis en œuvre est un modèle de cohorte de type « aire sous la courbe » (*partitioned survival model*) à 4 états de santé :

- Initiation du traitement ;
- Réponse ;
- Arrêt / échec du traitement
- Décès.

L'estimation des courbes de survie se fonde sur une approche par morceaux. Le modèle utilise directement les données des courbes Kaplan Meier de l'essai D2201 de survie globale et de durée de traitement jusqu'à leurs points de suivi maximum. Au-delà du dernier point de suivi, les données de survie globale et de durée sous traitement sont extrapolées par un modèle paramétrique. Des modèles paramétriques individuels sont testés également en analyse de sensibilité.

Estimation de la courbe de survie globale

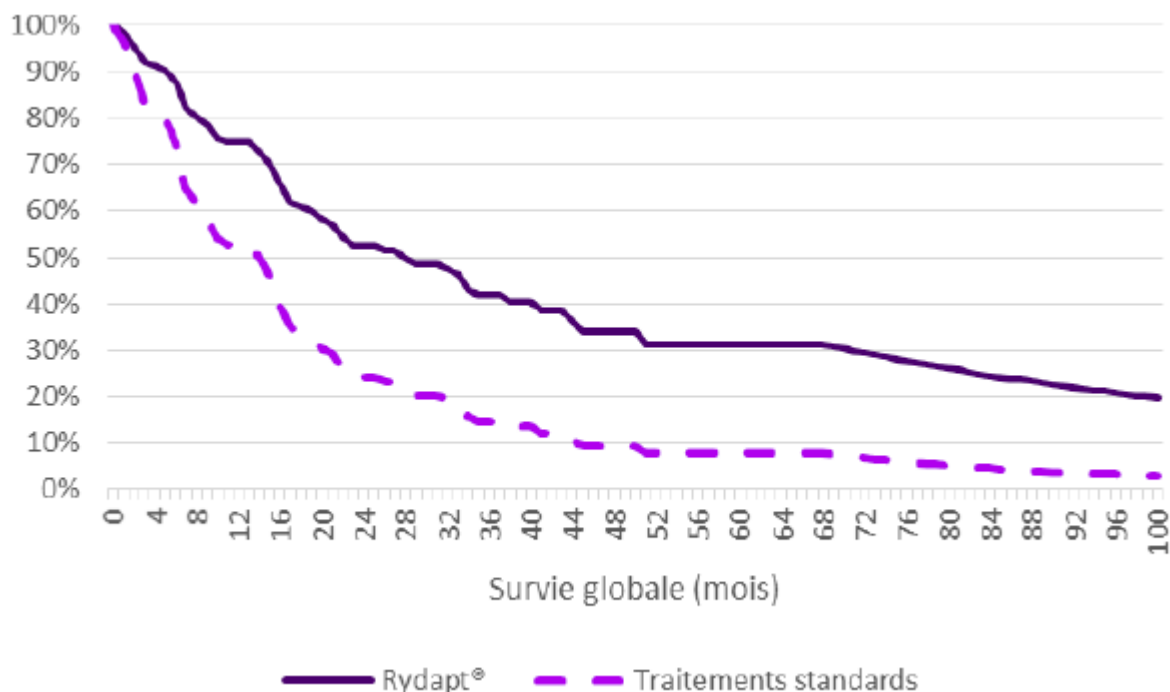
La survie globale associée à la midostaurine est estimée directement par les données observées dans l'essai D2201 jusqu'au dernier point de suivi. Au-delà, la survie globale est extrapolée par une distribution log-normale (fonction présentant les meilleurs critères statistiques).

La survie globale permet de renseigner dans la modélisation économique la proportion de patients en vie à chaque cycle et par opposition la proportion de patients décédés à chaque cycle, correspondant à l'état « décès ».

La survie globale des patients sous traitements historiques est estimée en appliquant un hazard ratio de 2,20 (IC 95% = [1,08 ; 4,47]). Ce hazard ratio provient d'une lettre à l'éditeur (Chandesris

et al, 2016) et est estimé à partir d'une comparaison des résultats obtenus sur 28 patients français sous ATU nominatives atteints de MS avancés et traités par midostaurine à ceux d'une cohorte historique (groupe témoin de 44 patients).

Figure 2. Données introduites dans le modèle pour la survie globale



Estimation des taux de réponse majeure

La proportion de réponse majeure sous midostaurine provient de l'essai D2201 et est estimée à 44,9%. A chaque cycle, ce même taux de réponse majeure est appliqué à la proportion de patients sous traitement.

Le taux de réponse majeure sous traitements historiques est estimé à 37,8% ; moyenne pondérée des taux de réponses majeures provenant de deux études :

- Barete et al, 2015 : 37,5% de réponse majeure sous cladribine (sur 32 patients traités) ;
- W.Hauswirth 2004 : 40% de réponse majeure sous interféron (sur 5 patients traités).

Estimation de la courbe associée aux durées de traitement

La durée de traitement associée à la midostaurine est estimée directement par les données observées dans l'essai D2201. Au-delà, la durée de traitement est extrapolée par une distribution log-normale (fonction présentant les meilleurs critères statistiques).

La durée de traitement permet de renseigner la proportion de patients sous midostaurine à chaque temps d'observation. L'estimation de cette proportion permet de renseigner les états suivants du modèle économique :

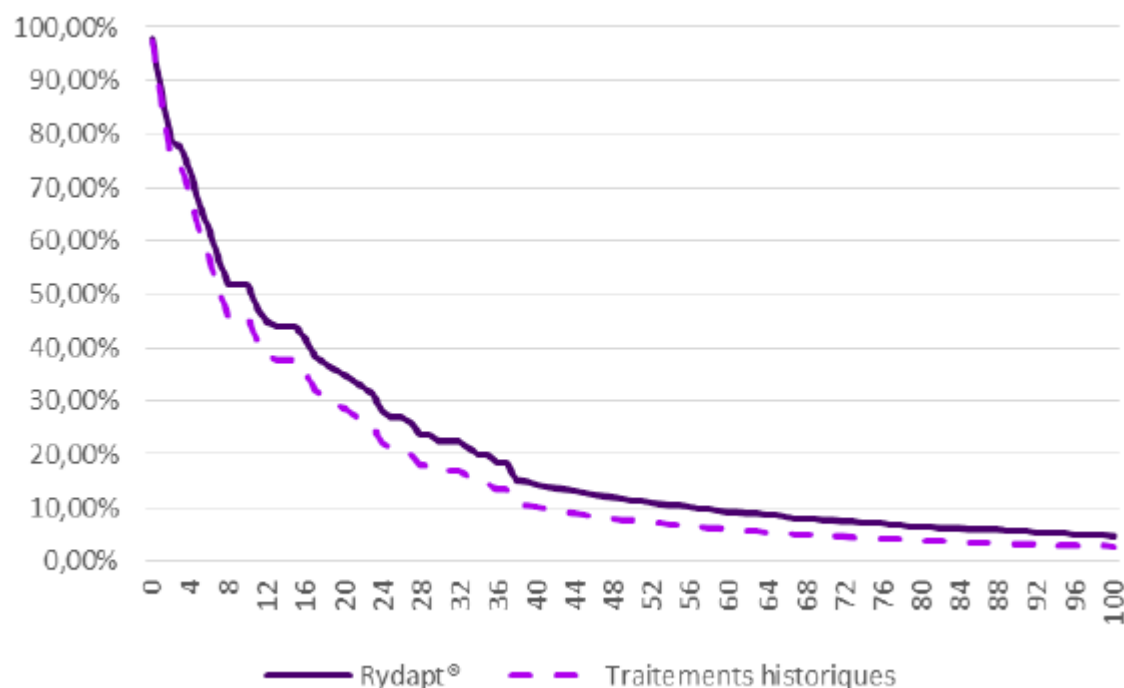
- L'état « arrêt / échec du traitement » : proportion de patients en vie – proportion de patients sous traitement ;
- L'état « Réponse » : proportion de patients sous traitement * proportion de patients en réponse majeure (44,9% dans le bras midostaurine et 37,8% dans le bras traitements historiques) ;

- L'état « Initiation du traitement » : proportion de patients sous traitement – proportion de patients en réponse majeure.

La durée de traitement sous traitements historiques est estimée en appliquant un risque relatif aux durées de traitement sous midostaurine. Ce risque relatif est calculé de la façon suivante :

$$\frac{\text{Proportion de réponse majeure sous midostaurine}}{\text{Proportion de réponse majeure sous traitements historiques}} = \frac{44,9\%}{37,8\%} = 1,19$$

Figure 3. Données introduites dans le modèle pour la durée de traitement



Analyse de la HAS

Le modèle repose sur des comparaisons naïves des données issues de l'essai D2201, d'une lettre à l'éditeur pour la survie globale (Chandesris et al, 2016), et de deux études rétrospectives sur le taux de réponse majeure (Barete et al, 2015 et W.Hauswirth et al, 2004). Rien ne garantit la comparabilité des populations et aucun ajustement n'a été possible en raison du peu de données disponibles. Cette méthode n'est pas conforme méthodologiquement et rend impossible une évaluation comparative de l'efficience.

Estimation du taux de réponse sous midostaurine

L'essai clinique D2201 ne permet pas de renseigner de façon adaptée le modèle médico-économique puisque les données de délais jusqu'à la réponse n'étaient pas collectées dans l'essai ; une hypothèse simplificatrice a dû être posée par les auteurs en considérant un taux fixe et constant de réponse majeure dans le temps et appliqué à chaque cycle. Pourtant, le taux de réponse constituait le critère d'efficacité principal de l'essai.

D'autre part, ce taux de réponse est extrapolé sur tout l'horizon temporel ; aucune justification n'est apportée par des auteurs et aucune analyse de sensibilité n'est réalisée.

Bibliographie

- Barete S, Lortholary O, Damaj G, Hirsch I, Chandesris MO, Elie C, et al. Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*. 2015 Aug 20;126(8):1009–1016; quiz 1050.
- Chandesris M-O, Damaj G, Canioni D, Brouzes C, Lhermitte L, Hanssens K, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2605–7.
- DA. Arber et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127:2391-405
- Gotlib J, Kluin-nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530-41.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, Koller E, Sperr WR, Lechner K, et al. Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature. *Leuk Res*. 2004 Mar;28(3):249–57.
- S. Cohen. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *British Journal of Haematology*. 2014 ; 166:521-528

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr