

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RYDAPT (midostaurine), inhibiteur de tyrosine kinase



Intérêt clinique faible dans le traitement de la mastocytose systémique agressive (MSA), la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) ou la leucémie à mastocytes (LM) mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- RYDAPT a l'AMM dans le traitement des 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.
- Les données d'efficacité sont limitées à une étude de phase II non comparative montrant un taux de réponse globale proche de 60% avec cependant, une absence de donnée probante montrant un gain en survie globale ou en qualité de vie.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge de la mastocytose systémique s'appuie sur des recommandations de pratiques cliniques et repose :
 - d'une part, sur des mesures prophylactiques d'éviction de facteurs déclenchant associées à des traitements symptomatiques tels que les antihistaminiques, les glucocorticoïdes, le cromoglycate de sodium ou l'épinéphrine dans les situations de choc anaphylactique ;
 - et d'autre part, sur des traitements spécifiques de type cytoréducteurs, avec notamment la cladribine, l'interféron alpha et les inhibiteurs de tyrosine kinase tels que l'imatinib. Ce dernier dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans les formes de mastocytoses systémiques agressives en l'absence de la mutation c-kit D816V ou en cas de mutation non connue (concerne 10 à 15% des patients seulement). Une polychimiothérapie est également envisagée dans les formes sévères ou associées à une autre hémopathie maligne.
- Ces traitements conventionnels utilisés en dehors du cadre de leur AMM apportent une réponse globale chez 30 à 60% des patients, avec un profil de toxicité important. Les pronostics de survie sont faibles. Dans de rares cas (patients jeunes en bon état général, avec un donneur compatible et pour lesquels une réponse a été obtenue), une allogreffe de cellules souches peut être proposée. Les recommandations américaines positionnent la midostaurine en traitement de recours après échec de l'interféron ou de la cladribine, au même titre que les autres traitements en essai clinique.
- Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

En dépit du faible niveau de preuve des données fournies, RYDAPT en monothérapie est un traitement de la MSA, associée ou non à une autre hémopathie maligne, ou de la LM.

En l'absence de données comparatives d'efficacité versus les alternatives disponibles en particulier la cladribine chez les patients éligibles à ce traitement (formes symptomatiques de MSA sans hémopathies associées), la place de RYDAPT vis-à-vis de la cladribine n'est pas connue.

Données cliniques

- Une étude non comparative a inclus 116 patients parmi lesquels un nombre important de patients a été jugé inéligible par le comité indépendant et seuls 89 d'entre eux ont été retenus pour l'analyse des critères de jugement (population PEP), présentant un biais potentiel notamment dans l'analyse du critère de jugement principal. Environ 80% des patients étaient atteints de MSA et 18% d'une LM.

- Le taux de réponse globale (critère de jugement principal) évalué par un comité indépendant a été de 59,6% (IC95% [48,6 – 69,8]) incluant 45% de réponse majeure (dont 21,3% de réponse incomplète, 16,9% de réponse clinique pure et aucune réponse complète) et 14,6% de réponse partielle.
- Selon les données du rapport européen d'évaluation (EPAR), une analyse post hoc actualisée selon les critères de réponse les plus récents a suggéré un ORR = 28,3% (IC95% [20,2 – 37,6]).
La durée médiane de réponse (réponse majeure ou partielle) a été de 31,4 mois (IC95% [10,8 – NA]) avec un temps de réponse médian de 0,3 mois (0,1 – 3,7 mois).
La médiane de survie sans progression a été de 17 mois (IC95% [10,2 – 24,8]). La médiane de survie globale a été de 26,8 mois (IC95% [17,6 – 34,7]).
- Les événements indésirables les plus fréquents ont été d'ordre digestif avec 80,2% de nausées, 66,4% de vomissements et 56% de diarrhée, dont la majorité était peu sévère et considérée comme liée au traitement. Des événements indésirables de grades 3/4 ont été notés chez 88,8% des patients. Il s'agissait principalement d'anémies (25%), de thrombocytopénies (12,1%) et de fatigue (8,6%). La toxicité cardiaque a concerné 26,7% des patients (dont 6% avec un grade 3/4). Il s'agissait essentiellement d'allongements de l'intervalle QT responsables de 3 arrêts de traitement et d'insuffisances cardiaques. Les arrêts de traitement ont concerné 83,1% des patients, principalement dus à une progression de la maladie (39,3%) et des effets indésirables (24,7%).

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière
- Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en oncologie, aux médecins compétents en maladies du sang ou en cancérologie, aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par RYDAPT est faible.
- RYDAPT, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie de prise de la mastocytose systémique agressive (MSA), la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), ou la leucémie à mastocytes (LM).
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 27 juin 2018 (CT-16648)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »