

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
27 juin 2018***Date d'examen par la Commission : 24 janvier 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 février 2018
a fait l'objet d'une audition examinée le 13 juin 2018.****midostaurine*****RYDAPT 25 mg, capsules molles****B/112 (CIP : 34009 301 136 0 8)**

Laboratoire NOVARTIS

Code ATC	L01XE39 (inhibiteur de tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Rydapt 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), en monothérapie. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Le SMR est faible dans l'indication de l'AMM
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité limitées issues d'une étude de phase II non comparative montrant un taux de réponse globale proche de 60%, - de l'absence de donnée probante montrant un gain sur la survie globale et la qualité de vie, - de la difficulté de réaliser une comparaison à un seul traitement préconisé dans la même étude pour l'ensemble des patients de l'indication du fait de l'hétérogénéité de la maladie et sa prise en charge notamment son association ou pas à une hémopathie maligne, - du besoin médical important, <p>la Commission considère que 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).</p>
ISP	RYDAPT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>En dépit du faible niveau de preuve des données fournies, RYDAPT en monothérapie est un traitement de la mastocytose systémique agressive (MSA), associée ou non à une autre hémopathie maligne, ou de la leucémie à mastocytes (LM).</p> <p>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.</p>
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>Compte tenu des données cliniques portant sur un faible effectif de patients et du peu de données cliniques à court et long terme, la Commission souhaite disposer de données supplémentaires permettant d'évaluer l'impact de RYDAPT à partir d'un registre notamment la base CEREMAST (recueil exhaustif des patients) dans la mastocytose systémique agressive (MSA), associée ou non à une autre hémopathie maligne, ou une leucémie à mastocytes (LM).</p> <p>Ces données devront permettre de décrire notamment l'usage du médicament (les caractéristiques des patients, leurs antécédents de traitement, durée de traitement, ...) et la tolérance.</p> <p>La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 2 ans afin de réévaluer le médicament.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : AMM obtenue le 18/09/2017, dans 2 indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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), en monothérapie (indication faisant l'objet du présent avis) - traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par RYDAPT en monothérapie (indication faisant l'objet d'un avis séparé) <p>Un PGR a été mis en place : version finale 1.5 datée du 20/07/2017</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription hospitalière, réservée à certains spécialistes : <i>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.</i></p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p> <p>Médicament orphelin</p> <p>La 1^{ère} ATU nominative a été octroyée le 17 mai 2011 et un protocole d'utilisation thérapeutique a été mis en place à partir du 2 juillet 2012. Une ATU de cohorte a ensuite été autorisée le 21 juillet 2016 dans l'indication du « traitement de la mastocytose systémique agressive ou de la leucémie à mastocytes 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 ».</p>
Classification ATC	<p>2017</p> <p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L01 Antinéoplasiques</p> <p>L01X Autres antinéoplasiques</p> <p>L01XE Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase</p> <p>L01XE39 Midostaurine</p>

02 CONTEXTE

Le présent examen concerne l'inscription de la spécialité RYDAPT (midostaurine) sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication « 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), en monothérapie ».

La midostaurine est un inhibiteur de tyrosine kinase utilisé par voie orale. Elle possède une activité inhibitrice sur un grand nombre de récepteurs tyrosine kinase, et notamment les récepteurs c-KIT présents à la surface des mastocytes.

Les données *in vitro* indiquent que la midostaurine inhibe les récepteurs c-KIT porteurs de la mutation D816V, mutation retrouvée chez plus de 80% des patients atteints de mastocytose systémique, et dans une moindre mesure les récepteurs c-KIT non mutés. Ces récepteurs sont impliqués dans la régulation de la maturation, la prolifération et l'activation des mastocytes. La midostaurine interfère avec la signalisation anormale médiée par le récepteur c-KIT D816V et inhibe la prolifération, la survie et la libération d'histamine des mastocytes.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Rydapt est indiqué :

- dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par Rydapt en monothérapie ;
- **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), en monothérapie. »**

04 POSOLOGIE

« Rydapt doit être pris par voie orale, deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle. Les capsules doivent être prises avec des aliments (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP).

Un traitement antiémétique peut être administré à titre préventif, conformément aux pratiques médicales locales et selon la tolérance du patient.

La dose initiale de Rydapt recommandée est de 100 mg deux fois par jour, par voie orale.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Des recommandations concernant les modifications de la dose de Rydapt chez les patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM sont indiquées dans le Tableau suivant :

Tableau 1 : Recommandations d'interruption, de réduction et d'arrêt de l'administration de Rydapt chez les patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM

Critères	Administration de Rydapt
NAN < 1,0 x 10 ⁹ /L attribué à Rydapt chez les patients sans LM, ou NAN inférieur à 0,5 x 10 ⁹ /L attribué à Rydapt chez les patients ayant un NAN initial de 0,5-1,5 x 10 ⁹ /L	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que le NAN soit ≥1,0 x 10 ⁹ /L, puis reprendre Rydapt à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour. Arrêter Rydapt si le NAN reste bas pendant une durée > 21 jours et que cette diminution est suspectée d'être liée à Rydapt.
Numération plaquettaire inférieure à 50 x 10 ⁹ /L attribuée à Rydapt chez les patients sans MCL, ou numération plaquettaire inférieure à 25 x 10 ⁹ /L chez les patients ayant une numération plaquettaire initiale de 25-75 x 10 ⁹ /L	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit supérieure ou égale à 50 x 10 ⁹ /L, puis reprendre Rydapt à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour. Arrêter Rydapt si la numération plaquettaire reste basse pendant une durée > 21 jours et que cette diminution est suspectée d'être liée à Rydapt.

Taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/L attribué à Rydapt chez les patients sans LM, ou une anémie attribuée à Rydapt mettant en jeu le pronostic vital chez les patients ayant un taux d'hémoglobine initial de 8-10 g/L	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine soit supérieur ou égal à 8 g/L, puis reprendre Rydapt à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour. Arrêter Rydapt si le taux d'hémoglobine reste bas pendant une durée > 21 jours et que cette diminution est suspectée d'être liée à Rydapt.
Nausées de Grade 3/4 et/ou vomissements persistants malgré un traitement antiémétique	Interrompre Rydapt pendant 3 jours (6 doses), puis reprendre à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter progressivement la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour.
Autres toxicités non-hématologiques de Grade 3/4	Interrompre Rydapt jusqu'au retour des effets indésirables à un Grade ≤ 2, puis reprendre Rydapt à la dose de 50 mg deux fois par jour ; si le médicament est bien toléré, augmenter la dose jusqu'à 100 mg deux fois par jour. Arrêter Rydapt si la toxicité n'est pas revenue à un Grade ≤ 2 dans les 21 jours, ou si une toxicité sévère réapparaît à une dose réduite de Rydapt.
<p>NAN : Nombre Absolu de Neutrophiles</p> <p>Sévérité CTCAE : Grade 1 = symptômes légers ; 2 = symptômes modérés ; 3 = symptômes sévères ; 4 = symptômes mettant en jeu le pronostic vital.</p>	

Populations particulières

Patients âgés (≥65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère est limitée et on ne dispose d'aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B) (voir rubrique 5.2 du RCP). Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 4.4 du RCP). »

05 BESOIN MEDICAL

Les mastocytoses sont un groupe hétérogène de maladies rares liées à la prolifération et l'accumulation anormale de mastocytes dans un ou plusieurs organes. La forme la plus fréquente et généralement de bon pronostic est la mastocytose cutanée, l'infiltration des mastocytes se limitant à la peau. Lorsque l'accumulation des mastocytes atteint d'autres organes, il s'agit de mastocytose systémique (MS).

La classification OMS 2016¹ 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)

¹ 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

L'indication de l'AMM de RYDAPT porte sur les MSA, MS-AHM et LM.

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

La prévalence mondiale des MS est estimée entre 1/20 000 et 1/40 000². 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 ATU³ et les données issues d'un registre danois⁴ de patients âgés de 15 ans et plus atteints de mastocytose systémique, extrapolées à la population française adulte⁵.

Le diagnostic de MS⁶ nécessite la présence simultanée d'au moins un critère majeur et un critère mineur ou de 3 critères mineurs parmi les suivants :

Critère majeur :

- présence d'un infiltrat dense et multifocal de mastocytes (plus de 15 par agrégat), détecté sur une biopsie ostéo-médullaire (BOM) ou une biopsie d'un autre organe extra-cutané

Critères mineurs :

- plus de 25 % des mastocytes de l'infiltrat présentant une morphologie atypique (en fuseau, hélicoïdale, d'aspect immature) à la biopsie
- détection d'une mutation activatrice c-KIT au niveau du codon 816 à la biopsie
- expression de CD25 et/ou CD2 sur les mastocytes de la moelle, du sang ou d'autres organes extra-cutanés
- taux de tryptase sérique > 20 ng/mL (en dehors d'une hémopathie non mastocytaire)

Les critères de classification du type de mastocytose systémique reposent sur la présence de :

- signes B caractéristiques des mastocytoses systémiques latentes : importante infiltration mastocytaire sur la BOM, dysmyélopoïèse, organomégalie,
- signes C caractéristiques des mastocytoses systémiques agressives : atteinte médullaire responsable de cytopénies, atteinte hépatique, splénique, digestive ou osseuse.

Les manifestations cliniques résultent de la libération des médiateurs mastocytaires (syncopes récurrentes, céphalées, flushs, voire un choc anaphylactique) et/ou du syndrome tumoral (la prolifération mastocytaire peut entraîner des cytopénies périphériques).

A ce jour il n'existe aucun traitement de la mastocytose systémique disposant d'une AMM. Des traitements spécifiques cytoréducteurs comme l'interféron alpha, la cladribine, la rapamycine ou les inhibiteurs de tyrosine kinase et des traitements symptomatiques notamment les antihistaminiques, les corticoïdes ou le cromoglycate de sodium sont utilisés en pratique clinique⁷ dans le but d'améliorer les symptômes et de prolonger la survie des patients. La cladribine est réservée aux MSA sans hémopathies malignes.

Malgré ces options thérapeutiques disponibles, la réponse globale reste limitée à 30 à 60 % des patients avec des médianes de survie globale à 3,5 ans dans la mastocytose systémique agressive, 2 ans dans la mastocytose systémique associée à une maladie hématologique et autour de 6 mois dans la leucémie à mastocytes⁸.

Compte tenu des alternatives disponibles, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert dans ces indications. Néanmoins il existe un besoin médical important à disposer d'alternatives efficaces, et bien tolérées dans ces maladies.

² Orphanaide. Disponible en ligne : <http://www.orphanaide.com/maladiespublic/mastocytose-systemique-de-l-adulte/synthese.html> (consulté le 11 janvier 2018).

³ Environ 90 patients traités par RYDAPT dans le cadre des ATU octroyées depuis environ 6 ans

⁴ S. Cohen. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. British J Haematol 2014 ; 166:521-8

⁵ Données INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2017, France.

⁶ P. Valent et al. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. Blood. 2017; 129:1420-1427

⁷ CEREMAST. Livret « 100 questions – 100 réponses » sur la mastocytose. Disponible en ligne: <http://hopital-necker.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/14/files/2013/11/livret-sur-la-mastocytose.pdf> (consulté le 11 janvier 2018).

⁸ EPAR RYDAPT. Disponible en ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004095/WC500237583.pdf (consulté le 11 janvier 2018).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

A ce jour il n'existe pas de traitement disposant d'une AMM dans cette maladie. Néanmoins, des traitements spécifiques à effet cytoréducteur sont recommandés^{7,9} dans ce contexte et utilisés en pratique clinique, en hors AMM, notamment les spécialités suivantes :

- interféron alpha : INTRONA et ROFERON,
- cladribine : LEUSTATINE, LITAK, qui est utilisée, en pratique clinique, pour les formes symptomatiques de MSA sans hémopathies associées.
- rapamycine : RAPAMUNE,
- inhibiteurs de tyrosine kinase : imatinib (GLIVEC), dasatinib (SPRYCEL).

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Suisse	Evaluation en cours	-
Allemagne	Evaluation en cours	-
Canada	Evaluation en cours	-

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

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de l'inscription de la spécialité RYDAPT dans l'indication de la mastocytose systémique agressive ou de la leucémie à mastocytes, associée ou non à une autre hémopathie maligne, le laboratoire a déposé les données d'efficacité et de tolérance issues :

- d'une étude de phase II non comparative (étude D2201)
- d'une étude de phase II support non comparative réalisée dans 3 centres aux Etats-Unis (étude A2213)

⁹ A Pardanani. CME information : Systemic mastocytosis in adults : 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. AJH 2016 ; 91:1146-59

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase II (D2201)

Il s'agit d'une étude de phase II non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité (estimée par le taux de réponse globale) de la midostaurine administrée par voie orale à la dose de 100 mg 2 fois par jour pendant les 6 premiers cycles de 4 semaines de traitement, chez des patients atteints de mastocytose systémique agressive (MSA) ou de leucémie à mastocytes (LM) associées ou non à une autre hémopathie maligne (MS-AHM).

8.1.1.1 Méthode

Tableau 2 : Méthodologie de l'étude D2201

	Etude D2201 (PKC412D2201)
Dates et lieux	Recrutement du 6 janvier 2009 au 14 juin 2012 Etude en cours à la date du gel de base le 01/12/14, correspondant à un suivi médian de 43 mois 29 centres dans 12 pays (Allemagne, Australie, Autriche, Belgique, Canada, Etats-Unis, France, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Royaume-Uni, Turquie)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age > 18 ans - Mastocytose systémique confirmée selon les critères et la classification de l'OMS¹⁰, quel que soit le statut mutationnel c-kit, - Présence d'au moins un signe C suivant défini par les investigateurs et corroboré par le comité indépendant comme étant attribuable à la MSA ou la LM: <ul style="list-style-type: none"> - un taux de neutrophiles < 1,0.10⁹/L, un taux d'hémoglobine < 10 g/dL ou un taux de plaquettes < 100.10⁹/L, - une hépatomégalie avec une altération du bilan hépatique (taux élevé de transaminases et/ou de bilirubine ± hypoalbuminémie ± ascite ou hypertension portale), - une splénomégalie palpable avec des signes d'hypersplénisme (thrombocytopenie, taux de plaquettes < 100 000/μL), - une malabsorption avec hypoalbuminémie et/ou une perte de poids ≥ 10% au cours des 6 derniers mois, - ET pour les LM un taux de mastocytes immatures ≥ 20% à la biopsie de moelle osseuse (± un taux élevé de mastocytes circulants) uniquement. - Score de performance ECOG ≤ 3 et une espérance de vie ≥ 12 mois - Intervalle QTcF ≤ 450 ms à l'ECG - Bilan hépatique et rénal suivant : taux d'ALAT et d'ASAT ≤ 5 LSN si l'élévation est uniquement liée à la MSA ou la LM sinon ≤ 2,5 LSN, taux de bilirubine ≤ 3 LSN si l'élévation est uniquement liée à la MSA ou la LM sinon ≤ 1,5 LSN, créatinémie ≤ 2,0 mg/dL.
Principaux critères de non inclusion	Patients ayant : <ul style="list-style-type: none"> - une pathologie cardiovasculaire incluant l'insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, une FEVG < 50%, un antécédent d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion ou une hypertension mal contrôlée, - une hémopathie clonale non mastocytaire qui nécessite une chimiothérapie cytoréductrice ou une thérapie ciblée autre que la midostaurine, - présenté au moins 3 rechutes à des traitements précédents de la MS quel que soit le nombre de traitements symptomatiques reçus, - reçu un traitement expérimental, une thérapie ciblée, une chimiothérapie, de l'interféron-α ou de la cladribine dans les 30 jours précédant le traitement par midostaurine, - une MSA avec hyperéosinophilie et exprimant le gène de fusion FIP1L1-PDGFRα et qui ont présenté une rechute ou une progression au cours d'un traitement précédent par imatinib, - reçu un traitement par facteur de croissance hématopoïétique ou une chirurgie (à l'exclusion de la pose ou d'autres procédures mineures) dans les 14 jours précédant l'instauration du traitement - un infiltrat pulmonaire.
Déroulement de l'étude et traitements administrés	L'étude s'est déroulée en 3 étapes : <ul style="list-style-type: none"> - inclusion de 40 patients - poursuite des inclusions si obtention d'une réponse globale chez ≥ 15/40 patients de la 1^{er} étape - phase d'extension dès l'obtention d'une réponse globale chez 19 patients de la 1^{er} étape ou chez 27 patients parmi les 60 inclus lors de la 2^{er} étape Les patients étaient traités par midostaurine 100 mg 2 fois par jour par voie orale au cours de cycles de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie, apparition d'une toxicité inacceptable ou arrêt du traitement pour une autre cause. La dose pouvait être diminuée à 50 mg ou reportée jusqu'à 21 jours

¹⁰ P. Valent et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res.* 2001; 7:603-25
 HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 8/20
 Avis 3

	<p>en cas de survenue de toxicités spécifiées dans le protocole d'étude.</p> <p>Les patients étaient suivis jusqu'à la progression de la maladie ou la fin de l'étude. Pour la tolérance, le suivi s'arrêtait 28 jours après l'arrêt du traitement. Pour ceux ayant donné leur accord, un suivi à long terme était réalisé pour la survie.</p> <p><u>Traitements concomitants autorisés</u> : glucocorticostéroïdes et antihistaminiques pour le traitement des symptômes sévères liés aux médiateurs et des réactions anaphylactiques, antiémétiques</p>																																												
Critère de jugement principal	<p>Taux de réponse globale (ORR) défini par la proportion de patients obtenant une réponse majeure (MR) ou partielle (PR) selon le comité indépendant pendant les 6 premiers cycles de traitement et confirmée ≥ 56 jours après, et comparé à un seuil théorique de 30% basé sur les données de la littérature.</p> <p>La réponse au traitement était définie de la façon suivante par le médecin investigateur ainsi que par un comité de revue indépendant à chaque fin de cycle selon les critères de Valent et de Cheson modifiés.^{11,12}</p>																																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Type de réponse</th> <th>Sous-type de réponse</th> <th>Signes C (CF)</th> <th>Infiltrat mastocytaire dans les organes</th> <th>Taux de tryptase</th> <th>Organo-mégalie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Réponse majeure (MR)</td> <td>Rémission complète (CR)</td> <td>≥ 1 CF résolu(s) et aucun CF en progression</td> <td>disparition</td> <td>ET <20 ng/mL</td> <td>ET disparition</td> </tr> <tr> <td>Rémission incomplète (IR)</td> <td>≥ 1 CF résolu(s) et aucun CF en progression</td> <td>disparition</td> <td>ET/OU $\downarrow >50\%$</td> <td>ET/OU $\downarrow >50\%$</td> </tr> <tr> <td>Réponse clinique pure (PCR)</td> <td>≥ 1 CF résolu(s) et aucun CF en progression</td> <td>stable</td> <td>ET $\downarrow >50\%-0\%$</td> <td>ET stable</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Réponse partielle (PR)</td> <td>Bonne réponse partielle (GPR)</td> <td>≥ 1 CF amélioré(s) de $\geq 50\%$ et aucun CF en progression</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>Stable</td> </tr> <tr> <td>Réponse mineure (MinR)</td> <td>≥ 1 CF amélioré(s) de $> 20\%$ et $\leq 50\%$ et aucun CF en progression</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>Stable</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Pas de réponse (NR)</td> <td>Maladie stable (SD)</td> <td>CF stable(s) et exclusion des critères de réponse ou de progression</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Maladie en progression (PD)</td> <td>≥ 1 CF avec une dégradation \geq à 20%</td> <td>NA</td> <td>NA</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table>	Type de réponse	Sous-type de réponse	Signes C (CF)	Infiltrat mastocytaire dans les organes	Taux de tryptase	Organo-mégalie	Réponse majeure (MR)	Rémission complète (CR)	≥ 1 CF résolu(s) et aucun CF en progression	disparition	ET <20 ng/mL	ET disparition	Rémission incomplète (IR)	≥ 1 CF résolu(s) et aucun CF en progression	disparition	ET/OU $\downarrow >50\%$	ET/OU $\downarrow >50\%$	Réponse clinique pure (PCR)	≥ 1 CF résolu(s) et aucun CF en progression	stable	ET $\downarrow >50\%-0\%$	ET stable	Réponse partielle (PR)	Bonne réponse partielle (GPR)	≥ 1 CF amélioré(s) de $\geq 50\%$ et aucun CF en progression	NA	NA	Stable	Réponse mineure (MinR)	≥ 1 CF amélioré(s) de $> 20\%$ et $\leq 50\%$ et aucun CF en progression	NA	NA	Stable	Pas de réponse (NR)	Maladie stable (SD)	CF stable(s) et exclusion des critères de réponse ou de progression	NA	NA	NA	Maladie en progression (PD)	≥ 1 CF avec une dégradation \geq à 20%	NA	NA	NA
	Type de réponse	Sous-type de réponse	Signes C (CF)	Infiltrat mastocytaire dans les organes	Taux de tryptase	Organo-mégalie																																							
	Réponse majeure (MR)	Rémission complète (CR)	≥ 1 CF résolu(s) et aucun CF en progression	disparition	ET <20 ng/mL	ET disparition																																							
		Rémission incomplète (IR)	≥ 1 CF résolu(s) et aucun CF en progression	disparition	ET/OU $\downarrow >50\%$	ET/OU $\downarrow >50\%$																																							
		Réponse clinique pure (PCR)	≥ 1 CF résolu(s) et aucun CF en progression	stable	ET $\downarrow >50\%-0\%$	ET stable																																							
	Réponse partielle (PR)	Bonne réponse partielle (GPR)	≥ 1 CF amélioré(s) de $\geq 50\%$ et aucun CF en progression	NA	NA	Stable																																							
Réponse mineure (MinR)		≥ 1 CF amélioré(s) de $> 20\%$ et $\leq 50\%$ et aucun CF en progression	NA	NA	Stable																																								
Pas de réponse (NR)	Maladie stable (SD)	CF stable(s) et exclusion des critères de réponse ou de progression	NA	NA	NA																																								
	Maladie en progression (PD)	≥ 1 CF avec une dégradation \geq à 20%	NA	NA	NA																																								
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Durée de la réponse (DOR), définie comme étant la durée entre la date d'obtention d'une réponse majeure (MR) ou partielle (PR) au cours des 6 premiers cycles et la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès lié à la MSA ou la LM, - Survie globale (OS), définie comme étant le délai entre l'instauration du traitement et la date du décès (toutes causes confondues), - Délai de réponse (TTR), défini comme étant le délai entre l'instauration du traitement et l'obtention d'une réponse majeure (MR) ou partielle (PR), - Survie sans progression (PFS), définie comme étant le délai entre l'instauration du traitement et la date de progression de la maladie ou du décès (toutes causes confondues), - Réponse histopathologique (mesurée par la variation du pourcentage de l'infiltrat mastocytaire dans la biopsie médullaire par rapport à l'initiation du traitement), - Symptômes, évalués par la variation de la proportion de patients concernés par les symptômes liés aux médiateurs (ajout dans le cadre de l'amendement n°2) ainsi que la variation des scores de l'échelle MSAS¹³ par rapport à l'initiation du traitement, - Qualité de vie, évaluée par la variation des scores de l'échelle SF-12¹⁴ par rapport à l'initiation du 																																												

¹¹ Cheson BD et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood 2006; 108:419-25.

¹² Valent P et al. Aggressive Systemic Mastocytosis and related mast cell disorders: current treatment options and proposed response criteria. Leuk Res 2003; 27:635-41.

¹³ Memorial Symptom Assessment Scale est un questionnaire évaluant les principaux symptômes de la MSA et de la LM.

	traitement. - Tolérance
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il a été estimé selon l'approche adaptée de Fleming que l'inclusion de 19 patients répondeurs parmi les 40 de la 1 ^e étape ou l'inclusion de 27 patients répondeurs parmi les 60 de la 2 ^e étape permettrait de conclure sur le critère principal.
Analyse statistique	<p><u>Concernant le critère de jugement principal :</u> Analyse sur la population PEP (primary efficacy population) correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu une dose de traitement, avec un diagnostic confirmé de MSA ou LM et présentant au moins un signe C mesurable à l'initiation du traitement et/ou une anémie nécessitant des transfusions en lien avec la maladie sous-jacente. L'ORR a été évalué par un comité indépendant et comparé selon un test bilatéral à un taux de 30% choisi d'après les données de la littérature comme étant le taux de réponse avec les traitements actuellement disponibles. Analyses de sensibilité et en sous-groupe.</p> <p><u>Concernant les critères de jugement secondaire :</u> Analyse sur la population PEP pour la DOR et la PFS. Analyse sur les populations PEP et FAS* pour l'OS à 6, 12, 18 et 24 mois. (*full analysis set : patients ayant reçu une dose de traitement – équivaut à la population en intention de traiter). Aucun test statistique n'a été réalisé sur les autres critères secondaires et exploratoires.</p>

8.1.1.2 Résultats

Au total, 116 patients ont été inclus dans l'étude (population FAS). Le comité indépendant a exclu de l'analyse principale 27 patients (signes C non mesurés chez 14 patients, non attribuables à la MS chez 12 patients et 1 patient ayant reçu de l'hydroxyurée une semaine avant le début de l'étude). La population d'efficacité primaire (PEP) comptait donc 89 patients, dont 16,9% (15 patients) recevaient toujours un traitement à la date du gel de base le 1^{er} décembre 2014, correspondant à un suivi médian de 43 mois. 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%).

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques démographiques

Les patients inclus étaient majoritairement de type caucasien (96,6%). Environ 2/3 étaient des hommes (64%) et l'âge médian était de 64 ans [25 – 82 ans]. Un total de 71,9% des patients avaient un score de performance ECOG 1 et 2.

Caractéristiques diagnostiques

Parmi les 89 patients de la population PEP, 73 (82,0%) étaient atteints d'une MSA et 16 (18,0%) d'une leucémie à mastocytose (LM). Une autre hémopathie maligne était associée chez 57 patients atteints de MSA (64% des patients de l'étude) et 6 patients atteints de LM (6,7% au total), dont les plus fréquentes étaient des leucémies myéломocytaires chroniques (28,1%) et des syndromes myélodysplasiques ou myéloprolifératifs non classables (24,7%).

L'infiltrat mastocytaire dans la biopsie médullaire était de 50% avec un taux de tryptase médian de 236,0 µg/L. La majorité des patients présentait une splénomégalie (92,1%), une hépatomégalie (70,8%) ou une ascite (57,3%).

Au total, 42,7% des patients présentaient ≥ 3 signes C et 34,8% un seul. Les signes C les plus fréquents étaient la thrombocytopenie (61,8%), l'hypoalbuminémie (53,9%), l'anémie (31,5%) dont les 2/3 nécessitaient une transfusion et l'hyperbilirubinémie (28,1%).

Une mutation du gène *c-KIT* a été retrouvée chez 86,5% des patients, principalement de type D816V (82,0%).

Le délai médian entre le diagnostic initial de la maladie et l'inclusion était de 86 jours.

¹⁴ SF-12 est une échelle générique de qualité de vie validée et simplifiée du SF-36, évaluant 12 dimensions relatives aux symptômes, à la fonction et à la qualité de vie des patients.

Antécédent de traitement

Au total 32 patients (35,9%) avaient reçu un précédent traitement antinéoplasique : une ligne (19 patients), 2 lignes (11 patients) ou 3 lignes de traitement (2 patients).

Les traitements les plus utilisés étaient les inhibiteurs de tyrosine kinase (16,9%, principalement imatinib et dasatinib), la cladribine (13,5%) et les interférons (7,9%).

Une réponse avait été obtenue chez 5,6% des patients (1 réponse complète et 4 réponses partielles).

► **Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal**

Analyse principale sur la population PEP (89 patients)

Le taux de réponse globale (ORR) était défini comme la meilleure réponse (MR ou PR) obtenue durant les 6 premiers cycles de traitement évaluée par le comité indépendant et confirmée au moins 56 jours après et était comparé à un ORR = 30% (hypothèse nulle).

L'ORR a été de 59,6% (IC95 [48,6%-69,8%]) (53/89 patients), incluant 45% de réponse majeure (dont aucune réponse complète, 21,3% de réponse incomplète, 16,9% de réponse clinique pure) et 14,6% de réponse partielle.

Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité ont montré une hétérogénéité de la réponse avec des ORR compris entre 45,7% et 65,2 % ($p < 0,001$ pour chaque analyse) selon le type de population choisie, le traitement concomitant par corticoïdes, le type d'évaluateur (investigateur versus comité indépendant), et la définition de la réponse (réponse tardive > 6 mois).

Analyses en sous-groupes

Les résultats suggèrent une meilleure efficacité chez les patients atteints de MSA (ORR = 75%, IC95% [47,6 – 92,7]) par rapport à ceux atteints de MS-AHM (ORR = 57,9%, IC95% [44,1 – 70,9]) et de LM (ORR = 50%, IC95% [24,7 – 75,3]), ainsi que chez les patients porteurs de la mutation c-kit D816V (ORR = 63%, IC95% [50,9, 74,0]) versus absence de mutation ou mutation inconnue (ORR = 43,8%, IC95% [19,8, 70,1]).

Compte tenu des faibles effectifs, les analyses en sous-groupes ne sont pas retenues.

► **Résultats d'efficacité sur les principaux critères de jugement secondaires**

Durée et temps de réponse :

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 (IC95% [0,1 – 3,7 mois]).

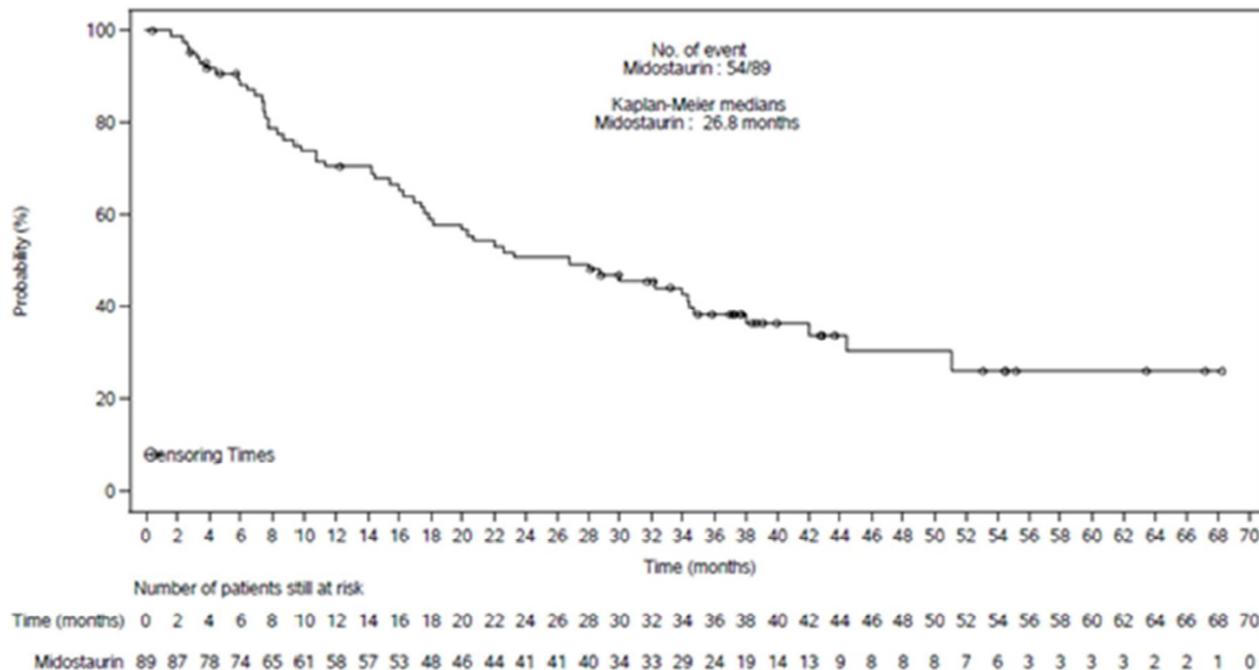
Survie sans progression (PFS) :

La médiane de survie sans progression a été de 17 mois (IC95% [10,2 – 24,8]).

Survie globale (OS):

Après un suivi médian de 43 mois, la médiane de survie globale a été de 26,8 mois (IC95% [17,6-34,7]).

Figure 2 : Analyse de Kaplan-Meier sur le critère secondaire de survie globale (Etude D2201 – population PEP)



Les analyses en sous-groupe dans la population PEP ont suggéré une différence selon le type de MS, avec des survies médianes de 51,1 mois chez les 16 patients atteints de MSA, 20,7 mois chez les 57 patients atteints de MS-AHM et 9,4 mois chez les 16 patients atteints de LM. Aucune différence n'a été observée selon les antécédents de traitement. L'OS médiane a été plus importante chez les patients porteurs de la mutation c-KIT D816 : 33,9 mois (IC 95% [20,3-44,0]) versus 7,8 mois (IC95 [2,4-11,3]) chez les patients qui n'avaient pas la mutation. Compte tenu des faibles effectifs, ces analyses ne sont pas retenues.

Réponse histopathologique

Cette analyse effectuée sur la population PEP a montré que 41 patients (46,1%) ont eu une réduction d'au moins 50% de l'infiltrat mastocytaire dans la biopsie médullaire et une diminution de plus de 50% du taux de tryptase a été observée chez 34 patients (38,2%) par rapport à l'inclusion.

► Résultats de qualité de vie

S'agissant d'une étude non comparative, les résultats de cette analyse ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur ce critère.

8.1.2 Etude support de phase II (A2213)

8.1.2.1 Méthode

Il s'agit d'une étude de phase II non comparative, réalisée dans 3 centres aux Etats-Unis, ayant débuté en 2005 et dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la midostaurine administrée à la dose de 100 mg 2 fois par jour durant les 2 premiers cycles de 28 jours chez des patients atteints de mastocytose systémique agressive ou de leucémie à mastocytes, associées ou non à une maladie hématologique. Le design de l'étude reposait sur une approche de Simon en 2 étapes. Le critère principal était le taux de réponse globale (ORR), évalué par les investigateurs et défini comme la proportion de patients avec une réponse majeure (MR) ou partielle (PR) selon les critères de Valent¹⁰ sur les 2 premiers cycles de traitement.

8.1.2.2 Résultats

Au total 26 patients adultes ont été inclus et leur suivi médian a été de 73 mois. A la date du gel de base, le 3 décembre 2012, 7 patients recevaient encore le traitement. Les raisons des arrêts de

traitement ont été pour 6 patients la progression de la maladie, un manque d'efficacité du traitement pour 5 patients, des effets indésirables pour 4 patients, 3 retraits de consentement et 1 décès.

► **Caractéristiques des patients à l'inclusion**

La population de l'étude était similaire à celle de l'étude D2201. Il s'agissait majoritairement d'hommes (15/26 patients), de type caucasien (21/26 patients), avec un âge médian au diagnostic de 64,5 ans [24 – 79 ans] (la moitié des patients avait plus de 65 ans).

Au total 20 patients étaient atteints de MSA ou MS-AHM et 6 patients de LM. Une hémopathie maligne était associée chez 19/26 patients, il s'agissait principalement d'une leucémie myélomonocytaire chronique.

18/26 patients avaient reçu un traitement antérieur (10 patients avaient reçu 1 ligne de traitement, 2 patients 2 lignes et 6 patients avaient reçu \geq 3 lignes), il s'agissait principalement d'inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, dasatinib), de glucocorticoïdes et de cladribine.

La mutation c-KIT D816V était présente chez 14/26 patients. La majorité (19/26 patients) avait un statut de performance ECOG 1 ou 2 et 23/26 patients présentait \geq 2 signes C. Les patients présentaient une infiltration mastocytaire moyenne de 43,5% et un taux de tryptase sérique moyen de 405 μ g/L.

► **Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal**

Une réponse globale (ORR), évaluée par les investigateurs, a été observée chez 19 patients des 26 inclus soit un ORR = 73,1% (IC95% [52,2 - 88,4]) dont 50% de réponse majeure (13 patients) et 23,1% de réponse partielle (6 patients). Aucune réponse complète n'a été notée.

Une analyse de sensibilité a confirmé le taux de réponse globale uniquement pour 13 patients des 26 inclus, ce qui correspond à un taux de réponse globale de 50% (dont 10 patients en réponse majeure et 3 patients en réponse partielle).

► **Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires**

La médiane de survie globale a été de 40 mois (IC95% [19,2-NA]).

La durée médiane de réponse à la fin du 2^e cycle (non prévue dans le protocole initial) n'a pas été atteinte.

Le temps de réponse médian (non prévu dans le protocole initial) a été de 28 jours.

08.2 Autres données

8.2.1 Comparaison versus une cohorte historique

Il s'agit d'une analyse comparant la survie globale de 89 patients inclus dans les études D2201 et A2213 à une cohorte historique de 46 patients provenant d'un registre allemand et atteints de MSA, MS-AHM ou LM, non traités par midostaurine (date du cut-off le 8 avril 2015). Les patients inclus dans cette analyse étaient ceux pour lesquels la date du diagnostic était connue, soit 63 patients de l'étude D2201 et la totalité (26 patients) des patients de l'étude A2213. Les facteurs utilisés pour établir la comparabilité entre les 2 groupes ont été l'âge, le type de maladie, le nombre de traitement antérieur reçu, la durée de suivi, le délai entre le diagnostic et la date du dernier traitement reçu (midostaurine pour les patients des études) et le délai entre le diagnostic et la date du premier traitement reçu.

L'analyse principale était la comparaison selon une méta-analyse de l'OS combinée des 2 études (D2201+A2213) avec celle des patients du registre, définie comme le délai entre le diagnostic et le décès ou la date du dernier contact. Un modèle de régression de Cox stratifié a comparé les survies médianes en calculant le HR et son intervalle de confiance à 95% selon les co-variables suivantes : le type de MS (MSA vs LM +/- MS-AHM), la présence de la mutation D816V, le nombre de traitements antérieurs (\leq 1 ou $>$ 1) et l'âge (\leq 65 ou $>$ 65).

Outre le fait que le rapport statistique complet de l'étude n'a pas été fourni, les limites de cette comparaison ont été soulignées, notamment en raison du caractère monocentrique du groupe

contrôle. En conséquence, la mise en perspective des médianes de survie globale à ces données historiques ne permet pas une évaluation sans biais de la quantité de l'effet de la midostaurine et les résultats ne sont pas présentés.

08.3 Tolérance

8.3.1 Etude D2201

Les résultats de tolérance à la date du gel de base du 1^{er} décembre 2014 prennent en compte les données observées au cours du traitement par midostaurine et jusqu'à 28 jours après l'arrêt. La population de tolérance est constituée des 116 patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement (population FAS). L'exposition médiane des patients au traitement a été de 11,4 mois à la dose quotidienne médiane de 198,7 mg (66,9 mg – 271,4 mg).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 25,9% des patients. Les causes les plus fréquentes (≥ 2 patients) étaient un allongement du QT, des nausées et vomissements, de l'ascite, une augmentation du taux d'amylase, un épanchement pleural, une neutropénie fébrile et une leucémie aigüe myéloïde. Dans 12,9% des cas l'arrêt était lié au traitement.

Des interruptions de traitement et réductions de dose pour cause d'EI ont été retrouvées respectivement chez 43,1% et 44,8% des patients.

Tous les patients ont rapporté au moins un EI, principalement gastro-intestinaux avec 80,2% de nausées, 66,4% de vomissements et 56 % de diarrhées, dont la majorité était liée au traitement. Des EI de grade 3 à 4 ont été retrouvés chez 88,8% des patients, il s'agissait principalement d'anémies (25%), de thrombocytopénies (12,1%) et de fatigue (8,6%).

Des EI graves ont été observés chez 73,3% des patients, les plus fréquemment retrouvés (>5% des patients) étaient les pneumonies, sepsis, fièvres, diarrhées, neutropénies fébriles, anémies, épanchement pleural et hémorragie digestive. Un total de 23,3% de ces EI graves était lié au traitement.

Au total 67 patients sont décédés dont 22 patients au cours de la période de traitement ou dans les 28 jours suivants la dernière prise et aucun décès n'a été jugé relié au traitement. Il s'agissait d'une progression de la maladie pour 9 d'entre eux. Les autres raisons étaient par ordre de fréquence d'origine cardiaque (5 patients dont 2 arrêts cardiaques et 2 insuffisances cardiaques), infectieuse (4 patients dont 3 sepsis et 1 pneumonie) ou autres (2 cas de défaillance multiple, 1 cas de leucémie aiguë myéloïde et 1 cas d'infarctus splénique).

Les EI d'intérêt particulier

- Toxicité gastro-intestinale :

Au total 93,1% des patients ont présenté un EI gastro-intestinal lié au traitement (18,1% de grades 3/4). Il s'agissait notamment de nausées chez 72,4% des patients dont 6% de grades 3/4 et responsable de 3 arrêts de traitement, vomissements chez 61,2% des patients dont 6% de grade 3/4, responsable de 2 arrêts de traitement, diarrhées chez 28,4% des patients dont 2,6% de grade 3/4, responsable de 1 arrêt de traitement. Ces événements majoritairement peu sévères ont été gérés pour la plupart par des traitements symptomatiques et des ajustements ou interruptions temporaires de doses. Aucun décès lié à un EI gastro-intestinal n'a été rapporté.

- Infections :

Les infections ont concerné 63,8% des patients dont 29,3% avec un grades 3/4. Il s'agissait essentiellement (>10%) de rhinopharyngites et d'infections urinaires. Les pneumonies ont concerné 8,6% des patients (6,9% avec un grade 3/4) et ont conduit à l'arrêt du traitement chez 1 patient (0,9%). Les sepsis ont concerné 7,8% des patients (tous avec un grade 3/4) et ont conduit à l'arrêt du traitement chez 1 patient (0,9%). Au total 4 décès (3 dus à un sepsis et 1 à une pneumonie) en lien avec une infection ont été observés et aucun n'a été jugé relié au traitement.

- Toxicité hématologique :

Les EI hématologiques ont concerné 50,9% des patients dont 40,5% avec un grade 3/4. Il s'agissait essentiellement des anémies qui ont concerné 32,8% des patients (25,0% avec un grades 3/4) et qui n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement, des thrombocytopenies qui ont concerné 19% des patients (12,1% avec un grade 3/4) et qui ont conduit à l'arrêt du traitement chez 1 patient, des neutropénies qui ont concerné 14,7% des patients (11,2% avec un grades 3/4) et qui ont conduit à l'arrêt du traitement chez 1 patient, et des neutropénies fébriles qui ont concerné 8,6% des patients (7,8% avec un grades 3/4) et qui ont conduit à l'arrêt du traitement chez 2 patients (1,7%).

Aucun décès lié à un EI hématologique n'a été rapporté.

- Toxicité hépatique :

Les EI hépatiques ont concerné 29,3% des patients (13,8% avec un grade 3/4). Il s'agissait essentiellement d'ascite (11,2%), suivi par des augmentations des enzymes hépatiques (γ GT, ASAT et ALAT). Deux cas d'ascite et 1 cas de cirrhose hépatique ont conduit à l'arrêt du traitement. Aucun décès lié à un EI hépatique n'a été rapporté.

- Toxicité cardiaque :

Les EI cardiaques ont concerné 26,7% des patients (6% avec un grade 3/4). Il s'agissait essentiellement d'allongements de l'intervalle QT pour 11,2% des patients, dont 1 de grade 3/4 et qui ont conduit à l'arrêt du traitement chez 3 patients, aucun patient n'ayant eu de prolongement > 500 ms et d'insuffisances cardiaques qui ont concerné 4,3% des patients (dont 2 de grade 3/4) sans arrêt de traitement. Cinq décès (4,3%) en lien avec un EI cardiaque ont été rapportés. Il s'agissait de 2 cas d'insuffisance cardiaque, de 2 cas d'arrêt cardiaque et d'un cas d'affection cardiaque (tachycardie ventriculaire et infarctus du myocarde). Aucun n'a été jugé relié au traitement.

8.3.2 Etude A2213

Les données de tolérance de cette étude sont issues de 26 patients ayant reçu au moins une dose de traitement quotidienne par midostaurine de 200 mg (176 mg – 200 mg). A la date du gel de base le 3 décembre 2012, le suivi médian des patients a été de 73 mois et la durée médiane d'exposition au traitement de 9,8 mois.

Les effets indésirables ont été la cause d'interruption ou réduction de dose chez la moitié des patients et sont responsables de 4 arrêts de traitement (thrombocytopenie, arrêt cardiaque, ascite et infection urinaire). Seul l'arrêt du à la thrombocytopenie a été imputé au traitement.

Tous les patients ont eu au moins un EI qui était pour la majorité peu sévère. Il s'agissait principalement d'EI gastro-intestinaux (92,3% de nausées, 73,1% de vomissements et 30,8% de diarrhées) dont la majorité était liée au traitement.

Au total 61,5% des patients ont présenté des EI sévères de grade 3/4, principalement de type hématologique (15,4% d'anémies et 11,5% de thrombocytopenies).

Des EI graves ont été rapportés chez 46,2% des patients, notamment la pneumonie et le sepsis retrouvé chacun chez 2 patients.

Au total 4 patients sont décédés au cours de la période de traitement ou dans les 28 jours suivants la dernière prise et aucun n'a été jugé relié au traitement. Il s'agissait d'un sepsis pour 2 patients, d'une progression de la maladie et d'une défaillance multiple d'organes.

08.4 Données d'utilisation

Données issues des ATU

Au 1^{er} octobre 2017, 109 patients ont été inclus dans le cadre des ATU. Parmi eux, 92 patients ont reçu la midostaurine dont 40 sous ATU de cohorte. Il s'agissait dans la majorité des cas de MSA

(84,3%), chez des patients porteurs de la mutation D816V. L'âge moyen était 64,9 ans [25,7 – 86,7 ans]. Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement était de 4,5 mois. Les traitements antérieurs reçus étaient principalement les interférons (15,6%), les ITK (15,6%), la cladribine (12,8%) et les corticostéroïdes (15,6%).

La durée moyenne de suivi recueillie chez les patients pour lesquels il n'y a pas eu d'arrêt définitif de traitement a été de 25,5 mois [1 – 57,3 mois].

Des arrêts définitifs de traitement ont été notés chez 49 patients ; en cause 19 décès jugés non liés au traitement, 8 progressions de la maladie, 5 EI liés au traitement et 5 EI non liés.

Au total 38 patients dans le cadre de l'ATU de cohorte ont présenté une réponse majeure, dont 5 réponses complètes, 18 réponses incomplètes et 15 patients en réponse clinique pure.

Les données de tolérance des patients traités dans le cadre des ATU concordent avec celles des essais cliniques.

08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de RYDAPT dans l'indication de la mastocytose systémique agressive, la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne ou la leucémie à mastocytes repose principalement sur les données de l'étude de phase II D2201.

Cette étude non comparative a inclus 116 patients (population FAS) 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.

Les patients étaient majoritairement des hommes (64%), de type caucasien (96,6%) âgés en moyenne de 64 ans. L'ancienneté moyenne du diagnostic initial du cancer était de 2,8 mois. Au total 36% des patients avaient reçu préalablement 1 à 3 lignes de traitement antinéoplasique, principalement un inhibiteur de tyrosine kinase (16,9%), de la cladribine (13,5%) ou un interféron (7,9%). Par ailleurs, 82% des patients étaient atteints de MSA et 18% d'une LM. Une autre hémopathie maligne était associée chez 64% des patients atteints de MSA et 6,7% de patients atteints de LM, dont les plus fréquentes étaient des leucémies myélomonocytaires chroniques et des syndromes myélodysplasiques ou myéloprolifératifs non classables. Une mutation du gène *c-KIT* était présente chez la majorité (+ de 80%) des patients. Les patients présentaient en moyenne un infiltrat mastocytaire de 50% et un taux de tryptase de 236 µg/L.

Le taux de réponse globale (critère de jugement principal) évalué par le 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 (à noter que le protocole prévoyait la comparaison de ce taux à un seuil de 30%).

Les analyses de sensibilité ont suggéré une hétérogénéité de la réponse avec des ORR compris entre 45,7% et 65,2 % ($p < 0,001$ pour chaque analyse) selon le type de population choisie, le traitement concomitant par corticoïdes, le type d'évaluateur (investigateur versus comité indépendant), et la définition de la réponse (réponse tardive > 6 mois).

Selon les données de l'EPAR, une analyse post hoc actualisée selon les critères de réponse les plus récents¹⁵ 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 (EI) 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

¹⁵ Critères IWG-MRT et ECNM

considérée comme liée au traitement. Des EI 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. Cinq décès (4,3%) en lien avec un EI cardiaque non lié au traitement ont été rapportés. Il s'agissait de 2 cas d'insuffisance cardiaque, de 2 cas d'arrêt cardiaque et d'un cas d'affection cardiaque (tachycardie ventriculaire et infarctus du myocarde).

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%).

Compte tenu :

- des données limitées issues principalement d'une étude de phase II non comparative ayant comme critère de jugement principal le taux de réponse globale,
- de l'absence de donnée probante montrant un gain sur la survie globale et la qualité de vie, l'impact de RYDAPT sur la morbi-mortalité et la qualité de vie par rapport à la stratégie actuelle de prise en charge ne peut être déterminé. En conséquence, RYDAPT n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié.

08.6 Programme d'études

Un PGR (version 1.5 du 20 juillet 2017) prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés importants, potentiels importants et les informations manquantes importantes, à travers le plan de pharmacovigilance et les activités de minimisation des risques (information spécifique dans le RCP et la notice patient) dont le Tableau 3 synthétise, pour chaque risque, les différentes actions mises en place dans le cadre du PGR européen.

Tableau 3 : Actions mises en place dans le cadre du PGR (v1.5 du 20/07/ 2017) de RYDAPT

Risques		Mesures de minimisation des risques mises en place
Risques identifiés importants	Leucopénie	RCP section 4.8
	Infections graves	RCP sections 4.4 et 4.8
	Toxicité pulmonaire (incluant l'épanchement pleural et la maladie interstitielle pulmonaire)	RCP section 4.4
	Interactions avec les inhibiteurs CYP3A4 puissants	RCP sections 4.4 et 4.5
	Interactions avec les inducteurs CYP3A4 puissants	RCP sections 4.3 et 4.5
Risques potentiels importants	Troubles cardiaques	RCP section 4.4
	Toxicité sur la reproduction et le développement fœtal	RCP sections 4.4 et 4.6
	Utilisation pendant l'allaitement	RCP section 4.6
	Effet du polymorphisme génétique des CYP3A4/CYP3A5 sur la pharmacocinétique de la midostaurine et impact potentiel sur la toxicité liée au traitement	Initiation et suivi du traitement par un médecin expérimenté en oncologie
	Interactions avec les substrats des transporteurs OATP1B1, P-gp, BCRP et BSEP	RCP sections 4.5 et 5.2
	Interactions avec les substrats pour CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et les pilules contraceptives	RCP sections 4.5 et 5.2
Informations manquantes importantes	Utilisation en population pédiatrique	RCP sections 4.2, 5.1 et 5.2
	Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère	RCP sections 4.2, 4.4 et 5.2

Aucune nouvelle étude supplémentaire n'a été prévue comme mesure additionnelle de minimisation des risques. Des études initialement prévues dans le plan de développement permettront notamment d'apporter des éléments sur la pharmacocinétique et les interactions médicamenteuses.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

A ce jour il n'existe pas de traitement médicamenteux disposant d'une AMM dans la mastocytose systémique.

La prise en charge de cette maladie s'appuie sur des recommandations de pratiques cliniques^{7,9,16} 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'interferon 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 patients⁸, avec un profil de toxicité important et les pronostics associés 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 de l'AJH⁹ 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 de RYDAPT dans la stratégie.

En dépit du faible niveau de preuve des données fournies, RYDAPT en monothérapie est un traitement de la mastocytose systémique agressive (MSA), associée ou non à une autre hémopathie maligne, ou de la leucémie à mastocytes (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.

¹⁶ European Competence Network on Mastocytosis. Disponible en ligne: <http://ecnm.net/homepage/index.php/francais> (consulté le 11 janvier 2018).

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les formes agressives de mastocytose systémique (mastocytose systémique agressive [MSA], mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne [MS-AHM] et la leucémie à mastocytes [LM]) sont des maladies graves qui engagent le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible en l'absence de donnée comparative permettant de connaître l'impact supplémentaire de RYDAPT sur la morbi-mortalité et la qualité de vie par rapport à la stratégie actuelle de prise en charge.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, aucune ne dispose d'une AMM.
- ▶ La place de RYDAPT dans la stratégie thérapeutique ne peut être déterminée (cf. paragraphe 09).

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de sa faible incidence, estimée entre 15 et 30 patients par an en France,
 - du besoin médical important,
 - de l'absence de réponse établie par RYDAPT au besoin de santé médical identifié,
 - l'absence d'impact sur l'organisation des soins,
- RYDAPT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RYDAPT est 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).

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité limitées issues d'une étude de phase II non comparative montrant un taux de réponse globale proche de 60%,
- de l'absence de donnée probante montrant un gain sur la survie globale et la qualité de vie,
- de la difficulté de réaliser une comparaison à un seul traitement préconisé dans la même étude pour l'ensemble des patients de l'indication du fait de l'hétérogénéité de la maladie et sa prise en charge notamment son association ou pas à une hémopathie maligne,
- du besoin médical important,

la Commission considère que 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).

010.3 Population cible

La population cible de RYDAPT est définie par les patients adultes atteints d'une MSA, d'une MS-AHM ou d'une LM.

Les données épidémiologiques sont très limitées. Seule une étude nationale danoise basée sur des données de registres et de remboursement a permis d'estimer l'incidence des cas de MS-AHM, MSA et LM à 0,06/100 000 personnes de plus de 15 ans sur la période 1997-2010¹⁷.

Après extrapolation avec les données de l'INSEE¹⁸, cela représente environ 30 nouveaux cas par an en France.

Par ailleurs, environ 110 patients français ont été traités par RYDAPT dans le cadre des ATU octroyées depuis environ 6 ans, représentant en moyenne 18 patients par an.

En conclusion, la population cible de RYDAPT dans son indication du traitement des patients adultes atteints de MSA, MS-AHM ou de LM est estimée entre 20 et 30 nouveaux patients par an en France.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RYDAPT sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « 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), en monothérapie » et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

► **Demandes de données**

Compte tenu des données cliniques portant sur un faible effectif de patients et du peu de données cliniques à court et long terme, la Commission souhaite disposer de données supplémentaires permettant d'évaluer l'impact de RYDAPT à partir d'un registre notamment la base CEREMAST (recueil exhaustif des patients) dans la mastocytose systémique agressive (MSA), associée ou non à une autre hémopathie maligne, ou une leucémie à mastocytes (LM).

Ces données devront permettre de décrire notamment l'usage du médicament (les caractéristiques des patients, leurs antécédents de traitement, durée de traitement, ...) et la tolérance.

La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 2 ans afin de réévaluer le médicament.

¹⁷ Orphanet. Mastocytose systémique. Disponible en ligne : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2467 (consulté le 20 septembre 2017).

¹⁸ INSEE, Bilan démographique 2016, au 1er janvier 2017. Disponible sur <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926> (consulté le 20 septembre 2017).