



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 FEVRIER 2021

midostaurine
RYDAPT 25 mg, capsule molle

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement des patients adultes ayant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), ou une leucémie à mastocytes (LM), en monothérapie.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de la mastocytose systémique agressive (MSA), de la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), ou de la leucémie à mastocytes (LM), est complexe, compte-tenu de l'hétérogénéité de la maladie et des besoins thérapeutiques différents selon les patients.

Des traitements spécifiques cytoréducteurs (hors AMM) 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 clinique dans le but d'améliorer les symptômes et de prolonger la survie des patients.

Place du médicament

En dépit du faible niveau de preuve des données fournies et regrettant en particulier que les données du registre déjà existant CEREMAST n'aient pas été fournies, mais prenant en compte le besoin médical dans ces maladies rares, graves et hétérogènes dont la prise en charge est complexe, la Commission de la Transparence considère que RYDAPT (midostaurine) en monothérapie reste à l'heure actuelle 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 (hors AMM) chez les patients éligibles à ce traitement (formes symptomatiques de MSA sans hémopathies associées), la place de RYDAPT (midostaurine) vis-à-vis de la cladribine n'est toujours pas connue.

La Commission sera attentive à l'évolution de la stratégie thérapeutique dans la prise en charge de la mastocytose systémique agressive, la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne et la leucémie à mastocytes. Toute évolution dans cette stratégie pourra conduire la Commission à réévaluer RYDAPT (midostaurine), dans cette indication.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission suite aux résultats d'une étude post-inscription
Indication concernée	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
SMR	FAIBLE
ASMR	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 dans cette étude, - des limites méthodologiques des données d'utilisation fournies dans le cadre de cette réévaluation (non exhaustives, biais de sélection...) ne répondant pas à la demande de la Commission de disposer notamment des données d'un suivi exhaustif des patients traités par RYDAPT (midostaurine) en France, Mais prenant en compte : - 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, - le besoin médical important dans ces maladies rares et graves en l'absence d'autre médicament disposant à ce jour d'une AMM, 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).
ISP	RYDAPT (midostaurine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En dépit du faible niveau de preuve des données fournies et regrettant en particulier que les données du registre déjà existant CEREMAST n'aient pas été fournies, mais prenant en compte le besoin médical dans ces maladies rares, graves et hétérogènes dont la prise en charge est complexe, la Commission de la Transparence considère que RYDAPT (midostaurine) en monothérapie reste à l'heure actuelle 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 (hors AMM) chez les patients éligibles à ce traitement (formes symptomatiques de MSA sans hémopathies associées), la place de RYDAPT (midostaurine) vis-à-vis de la cladribine n'est toujours pas connue.
Population cible	La population cible de RYDAPT (midostaurine) dans son indication du traitement des patients adultes atteints de MSA, MS-AHM ou de LM est inchangée depuis le précédent avis du 27 juin 2018 et est estimée entre 20 et 30 nouveaux patients par an en France.
Recommandation	La Commission sera attentive à l'évolution de la stratégie thérapeutique dans la prise en charge de la mastocytose systémique agressive, la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne et la leucémie à mastocytes. Toute évolution dans cette stratégie pourra conduire la Commission à réévaluer RYDAPT (midostaurine), dans cette indication.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'un nouvel examen de la spécialité RYDAPT (midostaurine) en vue d'une réévaluation à la demande de la Commission, 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 ». RYDAPT (midostaurine) avait obtenu une AMM centralisée le 18/09/2017 dans cette indication.

RYDAPT (midostaurine) est aussi 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 ». Ce nouvel examen ne concerne pas cette deuxième indication.

Dans son avis d'inscription du 27/06/2018¹, la Commission avait octroyé à RYDAPT (midostaurine) un SMR faible² et une ASMR V. Concernant sa place dans la stratégie thérapeutique, en dépit du faible niveau de preuve des données fournies, la Commission avait estimé que RYDAPT (midostaurine) en monothérapie était 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 la MSA sans hémopathies associées), la Commission avait estimé que la place de RYDAPT (midostaurine) vis-à-vis de la cladribine n'était pas connue.

Compte tenu des données cliniques initiales, portant sur un faible effectif de patients et du peu de données cliniques à court et long terme, la Commission avait exprimé dans son avis de 2018 son souhait disposer de données supplémentaires permettant d'évaluer l'impact de RYDAPT (midostaurine) 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 devaient permettre de décrire notamment l'usage du médicament (les caractéristiques des patients, leurs antécédents de traitement, durée de traitement, ...) et la tolérance. La Commission avait souhaité obtenir ces données dans un délai maximal de 2 ans afin de réévaluer le médicament.

Cette réévaluation fait l'objet du présent avis.

A noter que le laboratoire, sur la base des données fournies dans le cadre de cette réévaluation, a sollicité un SMR modéré (au lieu de faible) et un changement dans la place dans la stratégie thérapeutique (traitement de 1^{ère} ligne de choix).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « **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** »
- « 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

¹ Avis de la Commission de la Transparence du 27 juin 2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16648_RYDAPT_mastocytose_INS_Avis3_%20CT16648.pdf (consulté le 19 novembre 2020)

² Le SMR a évolué de « insuffisant » à « faible », après l'audition du laboratoire

chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par RYDAPT en monothérapie »

03 POSOLOGIE

« 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).

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

[...]

MSA, MS-AHM et LM

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.

Modifications de la dose dans la MSA, la MS-AHM et la LM

Les 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 2.

Tableau 2 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 < $1,0 \times 10^9/L$ attribué à Rydapt chez les patients sans LM, ou NAN inférieur à $0,5 \times 10^9/L$ attribué à Rydapt chez les patients ayant un NAN initial de $0,5-1,5 \times 10^9/L$	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que le NAN soit $\geq 1,0 \times 10^9/L$, 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 $50 \times 10^9/L$ attribuée à Rydapt chez les patients sans MCL, ou numération plaquettaire inférieure à $25 \times 10^9/L$ chez les patients ayant une numération plaquettaire initiale de $25-75 \times 10^9/L$	Interrompre Rydapt jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit supérieure ou égale à $50 \times 10^9/L$, 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.
NAN : Nombre Absolu de Neutrophiles Sévérité CTCAE : Grade 1 = symptômes légers ; 2 = symptômes modérés ; 3 = symptômes sévères ; 4 = symptômes mettant en jeu le pronostic vital.	

Oubli de doses

En cas d'oubli d'une dose, le patient devra prendre la dose suivante à l'heure prévue.

En cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire de Rydapt, mais doit prendre la dose suivante à l'heure prévue.

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). Dans la LAM, les données concernant l'utilisation de la midostaurine chez les patients âgés de 60-70 ans sont limitées et il n'y a pas de données chez les patients de plus de 70 ans. Pour les patients âgés de 60 ans ou plus, Rydapt ne doit être utilisé que chez les patients éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive avec un score de performance suffisant et sans comorbidités associées.

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).

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). Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 4.4).

Leucémie aigüe promyélocytaire

Rydapt n'a pas été étudié chez les patients atteints de leucémie aigüe promyélocytaire, son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population de patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Rydapt chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. »

04 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 2016³ compte 5 sous types de mastocytose systémique :

- Mastocytose systémique indolente (MSI)
- Mastocytose systémique latente (MSL)

³ 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

- Mastocytose systémique agressive (MSA)
- Mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM)
- Leucémie à mastocytes (LM)

L'indication de l'AMM de RYDAPT (midostaurine) 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 en Europe des MS est estimée entre 1/7 700 et 1/10 400⁴. L'incidence des formes agressives (MSA, MS-AHM, LM) en France est estimée entre 15 et 30 patients par an d'après les données (2018) des ATU⁵ et les données issues d'un registre danois⁶ de patients âgés de 15 ans et plus atteints de mastocytose systémique, extrapolées à la population française adulte⁷.

Le diagnostic de MS⁸ 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 (≥ 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, deux traitements disposent d'une AMM pour le traitement de la mastocytose systémique :

- RYDAPT (midostaurine)
- GLIVEC (imatinib) : AMM par la FDA uniquement (pas d'AMM en Europe), pour le traitement des adultes atteints de MSA sans mutation D816V du gène c-KIT ou avec un statut de mutation c-KIT inconnu. A noter que la majorité des patients atteints de MSA présenterait une mutation D816V⁶.

Des traitements spécifiques cytoréducteurs (hors AMM) 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 clinique⁹ dans le but d'améliorer les symptômes et de prolonger la survie des patients. La cladribine est utilisée dans les MSA sans hémopathies malignes.

⁴ Orphanet. Disponible en ligne : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=2467 (consulté le 5 novembre 2020)

⁵ Environ 90 patients traités par RYDAPT (midostaurine) dans le cadre des ATU octroyées depuis environ 6 ans, en 2018

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

⁷ Données INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2017, France.

⁸ A Pardanani. Systemic mastocytosis in adults : 2019 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2019 ; 94:363-377

⁹ <http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/les-medicaments-de-la-mastocytose/#1535472344552-3f0df753-de64> (consulté le 5 novembre 2020)

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 mastocytes¹⁰.

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 dans le but de prolonger la survie des patients et d'améliorer leur qualité de vie.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de RYDAPT (midostaurine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique pouvant être utilisés dans le **traitement des patients adultes ayant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), ou une leucémie à mastocytes (LM), en monothérapie** ».

A ce jour, à l'exception de RYDAPT (midostaurine), il n'existe pas de traitement disposant d'une AMM en Europe dans cette maladie. Néanmoins, des traitements spécifiques à effet cytoréducteur sont recommandés⁸⁻⁹ dans ce contexte et utilisés en pratique clinique hors AMM, notamment les spécialités suivantes :

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

05.2 Compareurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

¹⁰ EPAR RYDAPT – EMA. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf (consulté le 5 novembre 2020)

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations fournies par le laboratoire lors du dépôt du dossier :

■ AMM

Pays	Date de l'autorisation de mise sur le marché	Libellé de l'indication
Etats-Unis	28/04/2017	Rydapt® is a tyrosine kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with: - newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) that is FLT3 mutation-positive as detected by an FDA-approved test, in combination with standard cytarabine and daunorubicin induction and cytarabine consolidation, Limitations of use: Rydapt® is not indicated as a single-agent induction therapy for the treatment of patients with AML - aggressive systemic mastocytosis (ASM), systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm (SM-AHN), or mast cell leukaemia (MCL).
Etats membres de l'UE	18/09/2017	Identiques aux mentions françaises (AMM obtenue en procédure centralisée)
Canada	24/07/2017	RYDAPT is indicated in combination with standard cytarabine and daunorubicin induction and cytarabine consolidation chemotherapy for the treatment of adult patients with newly diagnosed FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML). A validated test is required to confirm the FLT3 mutation status of AML. RYDAPT is indicated for the treatment of adult patients with aggressive systemic mastocytosis (ASM), systemic mastocytosis with associated hematological neoplasm (SM-AHN), or mast cell leukemia (MCL).
Suisse	04/05/2017	Leucémie myéloïde aiguë (LMA) Rydapt est indiqué en association avec une chimiothérapie standard pour l'induction et la consolidation, puis en monothérapie pour le traitement d'entretien, chez les adultes atteints d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) à FLT3 muté, nouvellement diagnostiquée. Mastocytose systémique avancée (MS avancée) Rydapt est indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de mastocytose systémique avancée (MS avancée).

■ Prise en charge

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/EN COURS Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Evaluation NICE en cours	
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Population de l'AMM
Belgique	Non (absence de demande de prise en charge)	
Espagne	Oui	Population de l'AMM
Italie	Oui	Population de l'AMM

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

► Leucémie aiguë myéloïde (non concernée par la présente évaluation)

Date de l'avis (motif de la demande)	13/06/2018 (inscription)
Indication	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.
SMR (libellé)	<u>Important</u> dans l'indication de l'AMM
Place dans la stratégie thérapeutique	RYDAPT est un traitement de première intention en association à un protocole de chimiothérapie standard d'induction et de consolidation, suivi pour les patients en rémission complète et éligibles à la greffe de CSH d'un traitement d'entretien en monothérapie. La Commission souligne toutefois : l'absence de données robustes chez les patients de plus de 60 ans (l'âge médian de survenue de cette pathologie est de 71 ans en France), l'absence de donnée permettant de recommander l'utilisation de RYDAPT après l'allogreffe dans la mesure où les patients recevant une greffe de CSH ne devaient pas reprendre le traitement par midostaurine/placebo, conformément au protocole de l'étude pivot ; qu'au regard du schéma de l'étude pivot, il n'est pas possible de définir l'apport de ce traitement chez les patients non éligibles à la greffe de CSH.
ASMR (libellé)	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité d'une stratégie thérapeutique comprenant 3 phases de traitement à base de midostaurine par rapport à une stratégie thérapeutique sans, sur la survie globale avec une réduction du risque de décès de 23%, - des incertitudes qui persistent sur la quantité d'effet apportée spécifiquement par RYDAPT dans la mesure où les patients ont pu recevoir une allogreffe de CSH dans les deux groupes de traitement, - de l'impossibilité de déterminer de façon robuste l'impact d'une stratégie avec RYDAPT par rapport à une stratégie sans RYDAPT sur la proportion de patients conduit à la greffe de CSH (seul traitement curatif), au regard du schéma de l'étude, - de l'impossibilité de distinguer l'apport d'un traitement d'entretien avec ce médicament chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe en l'absence de randomisation avant l'instauration du traitement d'entretien, - du problème de transposabilité des résultats à la pratique clinique dans la mesure où aucun patient âgé de plus de 60 ans n'a été inclus dans l'essai, - de l'absence de recueil de donnée de qualité de vie, la Commission considère que RYDAPT en association à la chimiothérapie durant les phases d'induction et de consolidation puis administré en monothérapie comme traitement d'entretien apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule et sans phase d'entretien.
Etudes demandées	Sans objet

► Mastocytose (concernée par la réévaluation)

Date de l'avis (motif de la demande)	27 juin 2018 (inscription)
Indication	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

SMR (libellé)	Le SMR est <u>faible</u> dans l'indication de l'AMM
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
ASMR (libellé)	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 (<u>ASMR V</u>) 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).
Etudes demandées	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.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Lors de son audition du 13/06/2018¹¹ dans le cadre de l'évaluation de sa demande d'inscription de RYDAPT (midostaurine) dans les mastocytoses, le laboratoire s'était engagé à fournir les données issues du registre national CEREMAST (recueil exhaustif des patients). Par la suite, le laboratoire a indiqué le 30/11/2018 qu'il ne serait pas en mesure de fournir ces données dans le délai imparti de 2 ans. Les motifs invoqués étaient le caractère non-exploitable des données du registre, et les difficultés de contractualisation avec le responsable du registre. Il a proposé un audit sur la qualité des données de la base CEREMAST, et a considéré que la contractualisation ne pourrait se faire dans des délais compatibles avec la demande de la Commission (des expériences passées ayant conduit à des délais de contractualisation particulièrement longs, jusqu'à 3 ans). En remplacement, le laboratoire a proposé la réalisation d'une étude sur les données du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) afin de répondre à la demande initiale de la Commission. Cette proposition a été acceptée par la HAS.

Pour rappel, la demande d'inscription de RYDAPT (midostaurine) dans le traitement des patients adultes ayant une MSA, MS-AHM ou une LM, reposait sur¹ :

¹¹ Transcription de l'audition du 13 juin 2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rydapt_13062018_ct16648_16582_transcription.pdf (consulté le 19 novembre 2020)

- une étude de phase II non comparative (étude D2201)
- une étude de phase II support non comparative réalisée dans 3 centres aux Etats-Unis (étude A2213)
- les données d'utilisation issues de l'ATU (arrêtées au 01/10/2017)

Les données issues d'une comparaison versus une cohorte historique n'avaient pas été retenues, car elles ne permettaient pas une évaluation sans biais (absence de rapport statistique complet, limites de l'étude, notamment le caractère monocentrique du groupe contrôle) de l'effet de RYDAPT (midostaurine).

La présente demande de réévaluation de RYDAPT (midostaurine) dans le traitement des patients adultes ayant une mastocytose systémique agressive (MSA), une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM), ou une leucémie à mastocytes (LM), en monothérapie, repose sur :

- Une étude observationnelle (ACHARY), descriptive, longitudinale réalisée à partir des données du SNIIRAM, dont les objectifs étaient de décrire les caractéristiques des patients traités par RYDAPT (midostaurine) entre 2012 et 2018, et d'estimer leur survie globale.
- Le rapport final des ATU nominative et de cohorte de RYDAPT (midostaurine).

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données déjà analysées par la Commission (avis du 27/06/2018)¹

« 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 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]).

[...]

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. »

8.1.2 Nouvelles données

Aucun nouveau résultat d'efficacité, de qualité de vie ou de tolérance issu d'étude clinique n'a été soumis à la Commission de la Transparence dans le cadre du présent dossier. Toutefois, des mises à jour des données de pharmacovigilance sur la base des derniers PGR et PSUR sont détaillées dans les chapitres adéquats.

08.2 Qualité de vie

Sans objet

08.3 Tolérance

Rappel des données déjà analysées par la Commission (avis du 27/06/2018)¹ :

« 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 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%). »

8.3.1 Données issues des études cliniques

Sans objet

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Les risques identifiés ci-dessous sont inchangés par rapport à ceux déjà mentionnés lors de l'évaluation initiale.

Risques importants identifiés	- Leucopénie - Infections graves - Toxicité pulmonaire (incluant l'épanchement pleural et la maladie interstitielle pulmonaire) - Interactions avec les inhibiteurs CYP3A4 puissants
--------------------------------------	--

Risques importants potentiels	- Interactions avec les inducteurs CYP3A4 puissants
	- Troubles cardiaques
	- Toxicité sur la reproduction et le développement fœtal
	- Utilisation pendant l'allaitement
	- Effet du polymorphisme génétique des CYP3A4/CYP3A5 sur la pharmacocinétique de la midostaurine et impact potentiel sur la toxicité liée au traitement
Informations manquantes	- Interactions avec les substrats des transporteurs OATP1B1, P-gp, BCRP et BSEP
	- Interactions avec les substrats pour CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et les pilules contraceptives
	- Utilisation en population pédiatrique
	- Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère

8.3.3 Données issues des PSUR

RYDAPT (midostaurine) a obtenu l'AMM aux Etats-Unis le 28/04/2017 et en Europe le 18/09/2017. Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance couvrant la période du 28/10/2018 au 27/10/2019 (PSUR 3 et 4).

L'exposition internationale post-commercialisation (actuellement dans 63 pays) était de :

- 416 patients-années pendant la période du 28/10/2018 au 27/04/2019,
- 531 patients-années pendant la période du 28/04/2019 au 27/10/2019,
- 1 749 patients-années en cumulé depuis la mise sur le marché et jusqu'au 27/10/2019.

Au 27/10/2019, un total de 2 309 événements indésirables -EI a été rapporté depuis la mise sur le marché de RYDAPT (midostaurine), dont 1 651 EI graves et 658 EI non graves.

Parmi les EI graves, 773 sont issus de la notification spontanée (incluant les cas provenant de la littérature et des autorités de santé) et 878 de la notification sollicitée (études post-marketing et registres).

Les System Organ Classes (SOCs) les plus fréquemment concernés (>10% du total des EI) étaient les suivants (par ordre de fréquence) :

- Investigations : 242 EI (10,5% de l'ensemble des EI), dont prolongation de l'intervalle QT (42 EI) ;
- Troubles généraux et réactions au site d'administration : 369 EI (16,0% de l'ensemble des EI) dont fièvre (40 EI) ;
- Affections gastro-intestinales : 430 EI (18,6% de l'ensemble des EI), dont nausée (126 EI), vomissement (72 EI) et diarrhée (57 EI),
- Affections hématologiques et du système lymphatique : 259 EI (11,2% de l'ensemble des EI), dont neutropénie (55 EI), thrombopénie (48 EI), anémie (34 EI) et neutropénie fébrile (33 EI).

Les données issues des PSUR 3 et 4 (couvrant la période du 28/10/2018 au 27/10/2019) n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance par rapport à ceux déjà identifiés et mentionnés dans le PGR.

8.3.4 Données issues du RCP

« Le profil de tolérance de Rydapt (100 mg deux fois par jour) en monothérapie chez des patients présentant une MSA, une MS-AHM ou une LM a été évalué chez 142 patients dans deux études multicentriques, à un seul bras, menées en ouvert. La durée médiane d'exposition à Rydapt était de 11,4 mois (comprise entre 0 et 81 mois).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : nausées (82 %), vomissements (68 %), diarrhées (51 %), œdème périphérique (35 %) et fatigue (31 %). Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents étaient : fatigue (8,5 %), sepsis (7,7 %), pneumonie (7 %), neutropénie fébrile (7 %) et diarrhée (6,3 %). Les anomalies biologiques non hématologiques les plus fréquentes étaient : hyperglycémie (93,7 %), augmentation de la bilirubine totale (40,1 %), augmentation de la lipase (39,4 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase - ASAT - (33,8 %) et augmentation de l'alanine aminotransférase - ALAT - (33,1 %), et les anomalies biologiques hématologiques les plus fréquentes étaient : une diminution de la numération absolue des lymphocytes (73,2 %) et une diminution du NAN (58,5 %). Les anomalies biologiques de grade 3/4 les plus fréquentes étaient une diminution du nombre absolu de lymphocytes (45,8 %), une diminution du NAN (26,8 %), une hyperglycémie (19 %), et une augmentation de la lipase (17,6 %).

Des modifications de la dose (interruption ou ajustement) dues aux effets indésirables ont concerné 31 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une modification de la dose (incidence ≥ 5 %) étaient des nausées et des vomissements.

Des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement sont survenus chez 9,2 % des patients. Les plus fréquents (incidence ≥ 1 %) étaient la neutropénie fébrile, les nausées, les vomissements et l'épanchement pleural.

[...]

Affections gastro-intestinales

Des nausées, des vomissements et des diarrhées ont été observés chez les patients atteints de LAM, de MSA, de MS-AHM ou de LM. Chez les patients atteints de MSA, de MS-AHM ou de LM, ces événements ont conduit à un ajustement de dose ou à une interruption de traitement chez 26 % des patients et à un arrêt de traitement chez 4,2 % des patients. La plupart des événements se sont produits dans les 6 premiers mois après le début du traitement et ont été gérés avec des médicaments prophylactiques de support. »

08.4 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT

En réponse à la demande de la Commission de 2018 de : « 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 », le laboratoire a fourni :

- Une étude observationnelle (ACHARY), descriptive, longitudinale réalisée à partir des données du SNIIRAM, dont les objectifs étaient de décrire les caractéristiques des patients traités par RYDAPT (midostaurine) entre 2012 et 2018, et d'estimer leur survie globale
- Les données d'utilisation issues de l'ATU (arrêtées au 29/01/2018, rapport final)

Données d'utilisation : étude ACHARY

Référence	Analyse des caractéristiques et de la durée de traitement des patients traités par Rydapt (midostaurine) dans la mastocytose systémique avancée à partir des bases de données secondaires du SNDS
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : sans objet
Objectif principal de l'étude	Décrire les caractéristiques des patients traités par RYDAPT (midostaurine) entre 2012 et 2018
Type de l'étude	Étude observationnelle, descriptive, longitudinale et rétrospective

Date et durée de l'étude	Sans objet
Principaux critères d'inclusion	- âge ≥ 18 ans - ayant au moins un remboursement de RYDAPT (midostaurine) entre le 1^{er} janvier 2012 et le 30 septembre 2018
Principaux critères de non inclusion	- patient sans identifiant unique au sein du SNIIRAM (jumeaux, identifiants fictifs) - patient ayant une leucémie aiguë myéloïde (LAM, identifiée par un code CIM-10 C92 en DP, DR ou DAS au cours des 6 années précédant la date index) sans MS associée
Schéma de l'étude	Le schéma de l'étude illustre la période d'extraction des données, la période de suivi, la date index, et la période d'inclusion. La période d'extraction des données s'étend de 01JAN2006 à 31DEC2018. La période de suivi (minimum 3 mois par patient) est définie à partir de la date index. La date index est la date de la 1^{ère} délivrance de RYDAPT (midostaurine). La période d'inclusion s'étend de 01JAN2012 à 30SEP2018. Au moins 6 ans avant la date index, la période d'extraction des données est définie.
Traitements étudiés	<u>Exposition principale d'intérêt</u> : traitement par RYDAPT (midostaurine) - Les délivrances de RYDAPT (midostaurine) ont été identifiées à l'aide des codes UCD (9433203, 9420494, 94 23452, 9388046) et CIP (3400930113608, 3400930129821, 3400958900815, 3400959110770, 3400959089458) - Seuls les patients ayant au moins un remboursement entre le 1^{er} janvier 2012 et le 30 septembre 2018 ont été inclus (couvrant les périodes d'ATU, post-ATU et post-AMM) - La date de la 1^{ère} délivrance était considérée comme la date index - Tout délai de plus de 3 mois entre 2 délivrances de RYDAPT (midostaurine) a été considéré comme un arrêt - Durant ces 3 mois, les motifs d'arrêt étaient : décès ou changement (switch) de traitement de la MS (au moins 2 délivrances du nouveau traitement devaient être enregistrées) - Au-delà des 3 mois sans RYDAPT (midostaurine), le devenir était : décès, instauration d'un nouveau traitement de la MS (au moins 2 délivrances), instauration d'un nouveau traitement par RYDAPT (midostaurine), aucune nouvelle initiation de traitement - Durée de traitement = délai entre date index et date d'arrêt - Date d'arrêt du RYDAPT (midostaurine) : dernière délivrance + 3 mois (en cas d'arrêt sans switch), date de délivrance du nouveau traitement (en cas de switch), date du décès Le diagramme illustre les deux scénarios de traitement pour deux patients. Pour le Patient 1, la délivrance N°1 de Rydapt® (date index) est suivie d'une délivrance N°2 de Rydapt® à un intervalle de temps ≤ 3 mois. Ensuite, il y a un arrêt de Rydapt® à un intervalle de temps > 3 mois, suivi de l'introduction éventuelle d'un autre traitement de la MS. Pour le Patient 2, la délivrance N°1 de Rydapt® (date index) est suivie d'une délivrance N°2 de Rydapt® à un intervalle de temps ≤ 3 mois. Ensuite, il y a un intervalle de temps > 3 mois sans nouvelle délivrance de Rydapt®, suivi de l'introduction d'un autre traitement de la MS = date d'arrêt de Rydapt®.

	<u>Autres expositions étudiées</u> : antécédents de traitement - Traitements d'intérêt : interféron α, cladribine, rapamycine (sirolimus), évérolimus, imatinib, dasatinib, thalidomide, idarubicine, cytarabine, brentuximab, azacitidine (identifiés par codes UCD et CIP) - Dans les 6 années précédant la date index
Caractéristiques des patients	Les caractéristiques des patients, mesurées à la date index, étaient : - L'âge - Le sexe - La région de résidence - L'existence d'une couverture maladie universelle complémentaire (CMUc) - L'indice de désavantage sociale (IDS) - Les comorbidités d'intérêts : hémopathies malignes associées, antécédents de cancer, diabète, cardiopathies, ostéoporose, fractures, pathologies hépatiques notamment cirrhose, insuffisance rénale terminale. La liste des comorbidités d'intérêt a été validée par le comité scientifique de l'étude, et les algorithmes d'identification utilisés sont ceux de la cartographie de la CNAM (le cas échéant) ou ont été construits avec l'aide des experts du comité scientifique, à partir des codes CIM-10 retrouvés au cours des 6 années précédant la date index - Le statut Affection Longue Durée (ALD) relatif à la MS - Ancienneté de la MS : délai entre le premier événement parmi l'ALD pour MS, l'hospitalisation pour MS ou hospitalisation pour signe C dans les 6 années précédant la date index et la date index (cette date de premier événement est ensuite utilisée comme proxy de la date de diagnostic) - Typologie : Centre Hospitalier Universitaire (CHU), Centre Hospitalier (CH), Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC), Etablissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif (ESPIC), Groupement de Coopération Sanitaire (GCS) - Sous-type de MS (identifiés par les codes CIM-10 en DP, DR, DAS ou ALD) : MSA, MS-AHM ou LM
Autres variables étudiées	- Antécédents de traitement (cf. autres expositions étudiées) - Durée et arrêt de traitement (cf. exposition principale d'intérêt) - Événements indésirables graves : seules les hospitalisations ont pu être identifiées à partir des DP pour : infections des voies urinaires, pneumonie, sepsis, neutropénie fébrile, dyspnée, épanchement pleural, nausée, vomissement, diarrhée, hémorragie gastro-intestinale, troubles neurologiques, cardiopathies et photosensibilisations - Survie globale : uniquement pour les patients du régime général. Délai entre la date index et la date du décès (toutes causes confondues). Une analyse de sensibilité a été réalisée en utilisant la date de diagnostic comme date d'origine - Survenue d'une allogreffe durant le suivi
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse du critère de jugement principal</u> : analyse descriptive, réalisée sur la population totale, puis selon le sous-type de MS et en fonction de l'année d'inclusion. Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne, écart-type, médiane et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été décrites par leur fréquence absolue et pourcentage par modalité. Des intervalles de confiance à 95% ont été présentés. <u>Analyse des critères de jugement secondaires</u> : - Antécédents de traitement : analyse descriptive (cf. supra) - Durée du traitement : modèle de survie à risque compétitif (en utilisant le décès comme événement concurrent), date de point au 31/12/2018 - Événements indésirables graves : analyse descriptive (cf. supra) - Survie globale : modèle de survie (Kaplan Meier), date de point au 31/12/2018. Analyse de sensibilité en utilisant la date de diagnostic comme date d'origine

Résultats :

Effectifs

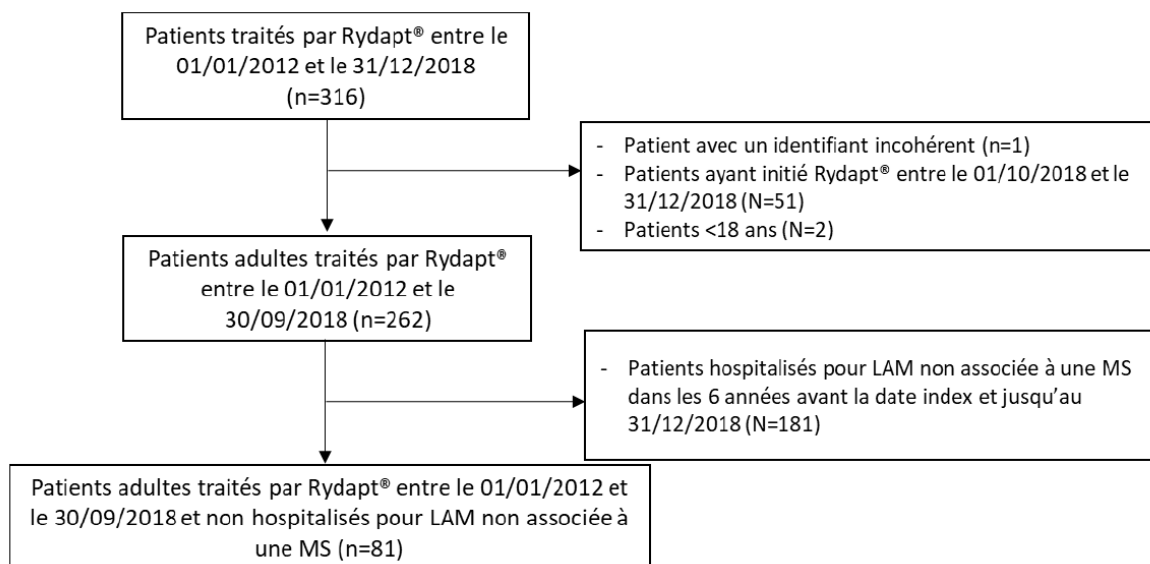
Au total, 316 patients ayant eu au moins une délivrance de RYDAPT (midostaurine) entre le 01/01/2012 et le 31/12/2018 ont été identifiés dans le SNIIRAM. Les motifs d'exclusion des patients étaient : 181 patients avaient une LAM non associée à une MS, 51 avaient une première délivrance

de RYDAPT (midostaurine) entre le 01/10/2018 et le 31/12/2018, 2 patients avaient moins de 18 ans et 1 patient avait un identifiant incohérent (figure 1).

La population de cette étude était donc composée de 81 patients adultes, ayant eu au moins une délivrance de RYDAPT (midostaurine) entre le 01/01/2012 et le 30/09/2018, non hospitalisés pour une LAM non associée à une MS.

Il s'agit de patients traités par RYDAPT (midostaurine) en période ATU, post-ATU et post-AMM.

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude ACHARY



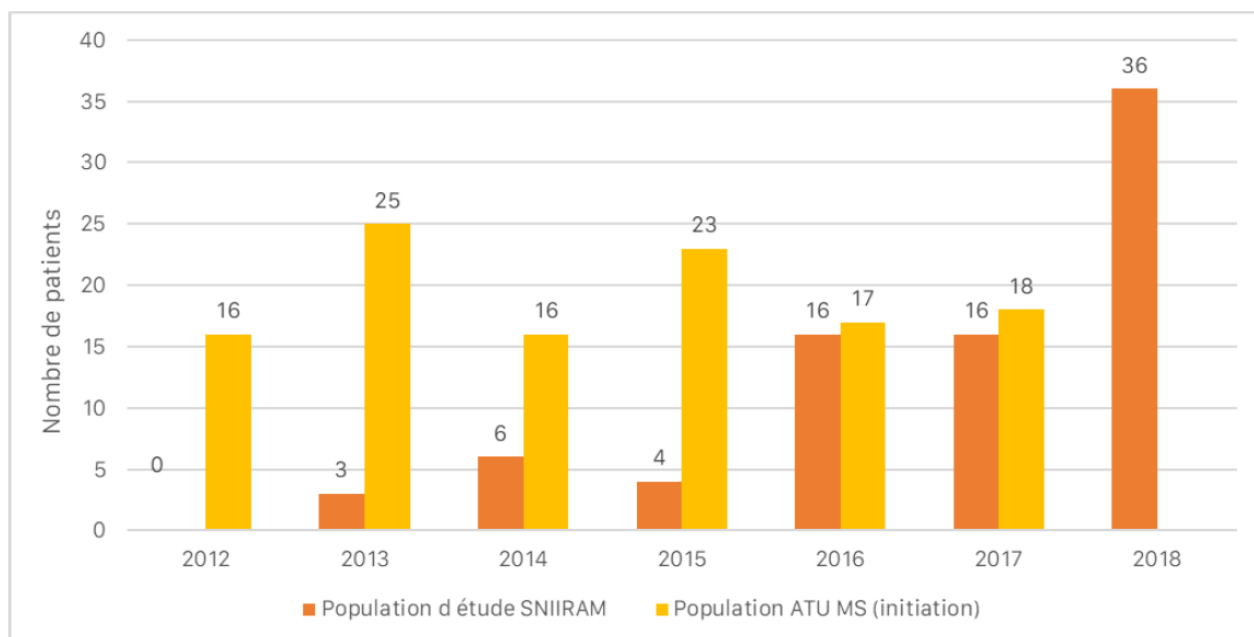
► Discordance entre les données du SNIIRAM et les données d'ATU

Un écart a été mis en évidence entre les données issues du SNIIRAM et celles des ATU (figure 2). Le laboratoire indique, qu'avant 2016, que les données des ATU ne remontaient que de façon partielle dans le SNIIRAM, et que cette information a été confirmée par la CNAM. Il est donc possible que :

- certains patients, présentés comme des patients chez qui RYDAPT (midostaurine) a été instauré dans cette étude, soit en réalité des patients déjà traités par RYDAPT (midostaurine), mais que l'information ne soit pas remontée dans le SNIIRAM,
- les données présentées soient incomplètes, puisque, sur la même période, 115 patients¹² chez qui RYDAPT (midostaurine) a été initié pour une MS ont été identifiés via l'ATU, versus 81 via le SNIIRAM.

¹² Il existe une discordance entre le chiffre avancé dans le rapport de l'étude ACHARY, de 115 patients initiant RYDAPT (midostaurine) pour une MS dans le cadre de l'ATU entre 2012 et 2017, et les 111 patients considérés comme traités dans le rapport final d'ATU (cf. chapitre Données d'utilisation)

Figure 2 : Répartition des patients, par année d'inclusion, selon l'identification : SNIIRAM ou ATU



► **Critères de jugement principal : caractéristiques des patients lors de la 1^{ère} délivrance de RYDAPT (midostaurine)**

Les caractéristiques des patients lors de la 1^{ère} délivrance de RYDAPT (midostaurine) sont présentées, globalement et selon l'année, dans le tableau 1.

L'âge médian était de 67 ans [24-91] et 64% des patients étaient des hommes.

Huit patients (10%) étaient bénéficiaires de la CMUc et 11 patients (14%) bénéficiaient d'une ALD pour MS.

La répartition de l'indice de défaveur sociale était : très favorisé (22%), plutôt favorisé (25%), ni favorisé ni défavorisé (17%), plutôt défavorisé (15%) et très défavorisé (22%). A noter qu'il était manquant pour près de 20% des patients (n=16, DOM et certains régimes d'affiliations).

Les comorbidités suivantes ont été mise en évidence : hémopathies malignes associées (40%), ostéoporose (33%), pathologies hépatiques notamment cirrhose (22%), antécédents de cancers (21%), cardiopathies (21%), diabète (17%) et fractures (15%). Aucun patient n'avait d'insuffisance rénale chronique terminale.

Les sous-types de MS étaient : MSA (46%), MS-AHM (38%), LM (5%) et non-identifié (11%). L'ancienneté médiane de la maladie était de 23 mois [0-189].

La délivrance initiale de RYDAPT (midostaurine) était majoritairement réalisée en rétrocession hospitalière (52%). Parmi les 48% de patients ayant eu une délivrance initiale en établissement, il s'agissait d'un CHU (36%), d'un CH (6%) ou d'un autre type d'établissement (CLCC, ESPIC ou GCS, 6%).

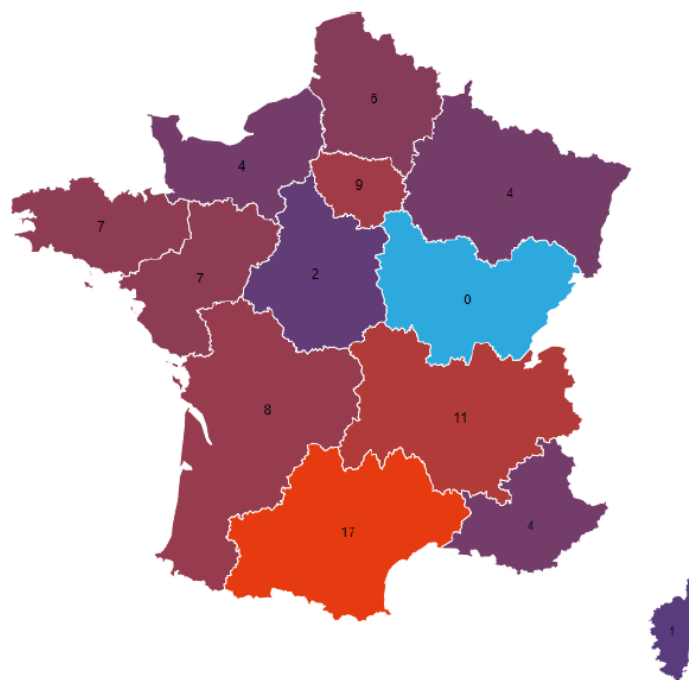
Tableau 1 : Caractéristiques des patients lors de la 1ère délivrance de RYDAPT (midostaurine), globalement et selon le sous-type de MS

	Total (n=81)	MSA (n=37)	MS-AHM (n=31)	LM (n=4)	Non précisée (n=9)
Age (années)					
Moyenne (+/- écart-type)	63,4 (+/- 14.2)	64,8 (+/- 11,9)	61,8 (+/-16,2)	69,8 (+/-10,0)	60,2 (+/- 17,7)
Médiane	67,0	68,0	64,0	71,5	65,0
Min ; Max	24,0 ; 91,0	39,0 ; 79,0	24,0 ; 91,0	56,0 ; 80,0	33,0 ; 89,0
Q1 ; Q3	55,0 ; 72,0	55,0 ; 74,0	55,0 ; 72,0	63,5 ; 76,0	44,0 ; 72,0
Sexe, n(%)					
Masculin	52 (64%)	26 (70%)	20 (65%)	2 (50%)	4 (44%)
Indice de Défavor Social*, n (%)					
Très favorisé	14 (22%)	7 (22%)	2 (9%)	2 (67%)	3 (43%)
Plutôt favorisé	16 (25%)	5 (16%)	9 (39%)	0	2 (29%)
Ni favorisé, ni défavorisé	11 (17%)	7 (22%)	3 (13%)	0	1 (14%)
Plutôt défavorisé	10 (15%)	7 (22%)	1 (4%)	1 (33%)	1 (14%)
Très défavorisé	14 (22%)	6 (19%)	8 (35%)	0	0
*Manquant	16	5	8	1	2
Bénéficiaire ALD pour MS, n (%)					
Oui	11 (14%)	8 (22%)	1 (3%)	0	2 (22%)
Affiliation à la CMUc, n (%)					
Oui	8 (10%)	2 (5%)	5 (16%)	0	1 (11%)
Ancienneté de la maladie (mois)					
Moyenne (+/- écart-type)	35,5 (+/- 39,6)	51,2 (+/-42,6)	19,4 (+/-22,6)	2,0 (+/-1,7)	41,0 (+/- 53,3)
Médiane	23,1	41,0	6,5	2,1	0,9
Min ; Max	0,0 ; 189,0	0,9 ; 189,0	0,0 ; 66,6	0,1 ; 3,6	0,0 ; 132,9
Q1 ; Q3	3,6 ; 55,2	19,0 ; 80,0	2,2 ; 41,0	0,5 ; 3,4	0,5 ; 92,7
Comorbidités†, n (%)					
Hémopathies malignes associées	32 (40%)	0	31 (100%)	1 (25%)	0
Ostéoporose	27 (33%)	17 (46%)	7 (23%)	0	3 (33%)
Pathologies hépatiques dont cirrhose	18 (22%)	9 (24%)	8 (26%)	1 (25%)	0
Cancers	17 (21%)	7 (19%)	7 (23%)	0	3 (33%)
Cardiopathies	17 (21%)	7 (19%)	8 (26%)	2 (50%)	0
Diabète	14 (17%)	7 (19%)	6 (19%)	1 (25%)	0
Fractures	12 (15%)	6 (16%)	5 (16%)	0	1 (11%)
Insuffisance rénale chronique terminale	0	0	0	0	0
Type de MS, n (%)					
MSA	37 (46%)	37 (100%)	0	0	0
MS-AHM	31 (38%)	0	31 (100%)	0	0
LM	4 (5%)	0	0	4 (100%)	0
Non-identifié	9 (11%)	0	0	0	9 (100%)
Lieu de délivrance initiale, n (%)					
Ville	42 (52%)	22 (59%)	15 (49%)	1 (25%)	4 (44%)
CHU	29 (36%)	13 (35%)	11 (35%)	1 (25%)	4 (44%)
CH	5 (6%)	2 (5%)	1 (3%)	1 (25%)	1 (11%)
CLCC	2 (2%)	0	2 (6%)	0	0
ESPIC	2 (2%)	0	1 (3%)	1 (25%)	0
GCS	1 (1%)	0	1 (3%)	0	0

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; †Plusieurs comorbidités possibles par patient : somme supérieure à 100%. Les données des 9 patients sans sous-type identifié n'ont pas été fournies

La répartition des patients en fonction de leur région de résidence lors de la délivrance initiale est indiquée sur la figure 3. Les trois régions les plus représentées étaient l'Occitanie (21%), l'Auvergne-Rhône-Alpes (14%) et l'Île-de-France (11%).

Figure 3 : Répartition (nombre) de patients par région de résidence lors de la délivrance initiale de RYDAPT (midostaurine)



► Critères de jugement secondaires

Antécédents de traitement

Au cours des 6 années précédant la 1^{ère} délivrance du RYDAPT (midostaurine), un antécédent de traitement d'intérêt (cf. 7.5) a été mis en évidence pour 21 patients (26%).

Le détail des traitements est donné dans le tableau 2.

Tableau 2 : Antécédents de traitement dans les 6 années précédant la 1^{ère} délivrance, globalement et par sous-type de MS

	Total (n=81)	MSA (n=37)	MS-AHM (n=31)	LM (n=4)	Non précisée (n=9)
Au moins un antécédent de traitement, n (%)					
Oui	21 (26%)	10 (27%)	8 (26%)	1 (25%)	2 (22%)
Traitements*, n (%)					
Chimiothérapies : idarubicine, daunorubicine, cytarabine, brentuximab, azacitidine	7 (9%)	1 (3%)	6 (19%)	0	0
Cladribine	8 (10%)	5 (14%)	1 (3%)	1 (25%)	1 (11%)
ITK : imatinib, dasatinib	3 (4%)	0	2 (6%)	0	1 (11%)
Interféron α	6 (7%)	4 (11%)	0	0	2 (22%)
Rapamycine (sirolimus), évérolimus	1 (1%)	1 (3%)	0	0	0

*Un patient pouvait avoir reçu plusieurs traitements : somme supérieure à 100%. Les données des 9 patients sans sous-type identifié n'ont pas été fournies

A noter que certains traitements (idarubicine ou daunorubicine par exemple) ont été radiés de la liste en sus durant la période de l'étude¹³.

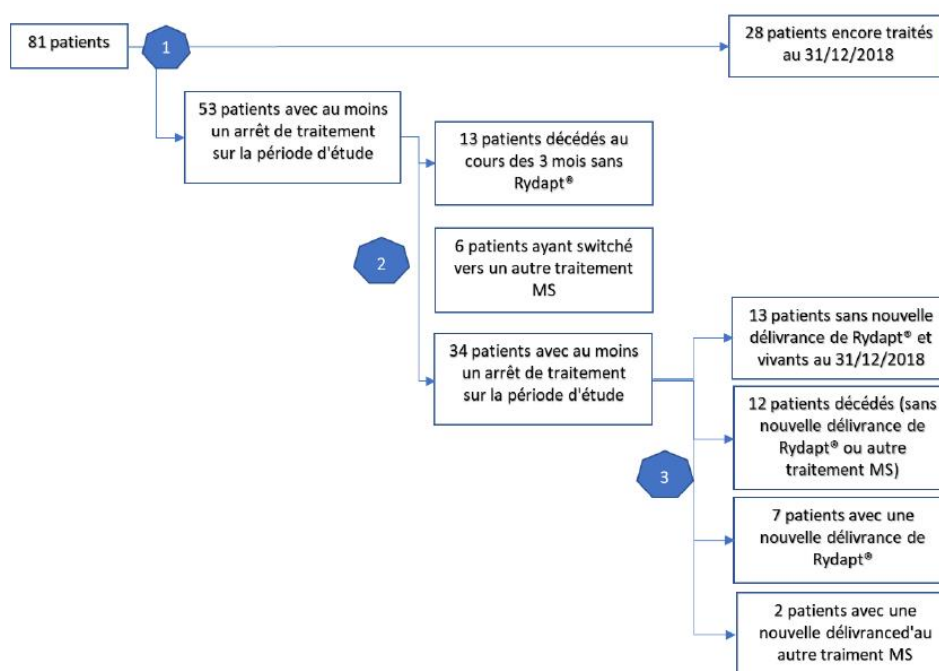
¹³ ATIH. Disponible en ligne : <https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus> (consulté le 9 novembre 2020)

Durée et arrêt de traitement

Au 31/12/2018, sur les 81 patients de l'étude : 28 (35%) étaient traités par RYDAPT (midostaurine) sans interruption de plus de 3 mois depuis leur 1^{ère} délivrance, et 53 (65%) avaient arrêté RYDAPT (midostaurine) au cours de la période d'étude. Parmi ces 53 patients, 19 (23%) ont arrêté RYDAPT (midostaurine) dans les 3 mois suivant la dernière délivrance : 13 patients (16%) sont décédés et 6 patients (7%) ont changé de traitement de leur MS. Parmi les 34 patients (42%) ayant arrêté RYDAPT (midostaurine) plus de 3 mois après leur dernière délivrance : 12 sont décédés (15%), 7 ont eu une instauration de traitement par RYDAPT (midostaurine) (9%), 2 ont eu une instauration de traitement autre que RYDAPT (midostaurine) pour leur MS (2%) et 13 étaient vivants sans nouvelle instauration de traitement.

Ces informations sont présentées dans la figure 4.

Figure 4 : Schéma du statut vis-à-vis de RYDAPT (midostaurine) au 31 décembre 2018



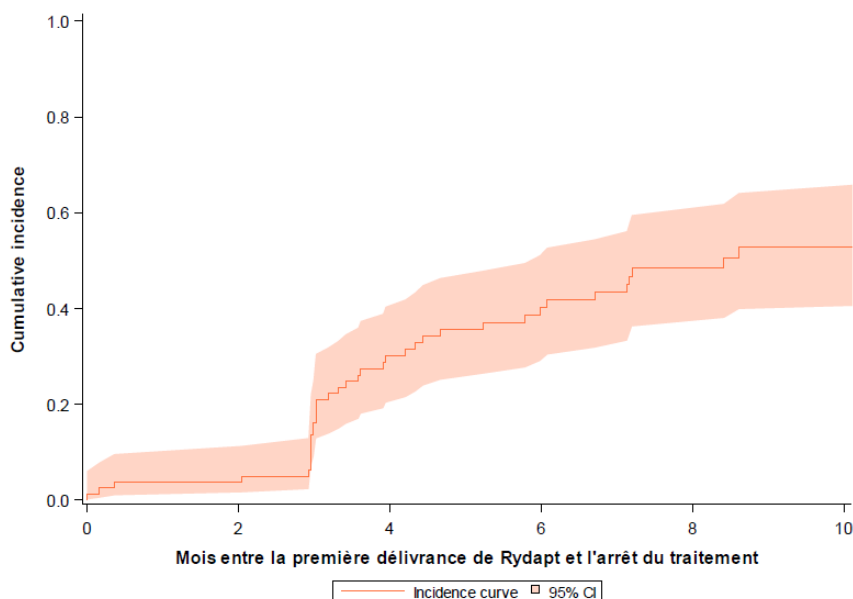
La durée du traitement par RYDAPT (midostaurine) est présentée dans le tableau 3, globalement et selon le sous-type de MS.

Tableau 3 : Durée de traitement par RYDAPT (midostaurine), globalement et selon le sous-type de MS

	Total (n=81)	MSA (n=37)	MS-AHM (n=31)	LM (n=4)
Durée de traitement (mois)				
Moyenne	8,32	8,13	5,87	2,56
Médiane	8,42	13,45	7,20	NC
Maximum	13,55	13,55	8,61	3,42

L'incidence cumulée des arrêts du RYDAPT (midostaurine), en utilisant un modèle à risque compétitif pour le décès, est présentée sur la figure 5.

Figure 5 : Courbe d'incidence cumulée des arrêts de RYDAPT (midostaurine) sur la population totale



NB : le décrochage à 3 mois s'explique par la durée retenue (3 mois) pour définir un arrêt

La différence de durée de traitement n'était pas statistiquement significative (test de Gray) entre les 3 sous-types de MS. Cette absence de différence pouvant être expliquée par une absence réelle de différence, ou une puissance insuffisante (4 patients LM + 9 patients au sous-type inconnu non pris en compte).

Événements indésirables graves

Douze événements indésirables graves ont été identifiés dans cette étude. Les données ne permettent pas de savoir si un ou plusieurs patients ont eu plusieurs événements indésirables graves. Sous l'hypothèse (non vérifiée) qu'il s'agissait de 12 patients distincts, cela correspondrait à 15% d'événements indésirables graves à type d'hospitalisation.

Les événements indésirables graves étaient tous des hospitalisations (cf. début du paragraphe 7.5). Le motif d'hospitalisation était pour 6 d'entre eux une pneumonie (7,5%), pour 2 d'entre eux une dyspnée ou épanchement pleural (2,5%), pour 2 d'entre eux des nausées, vomissements ou diarrhées (2,5%) et pour 2 d'entre eux un sepsis (2,5%).

Survie globale

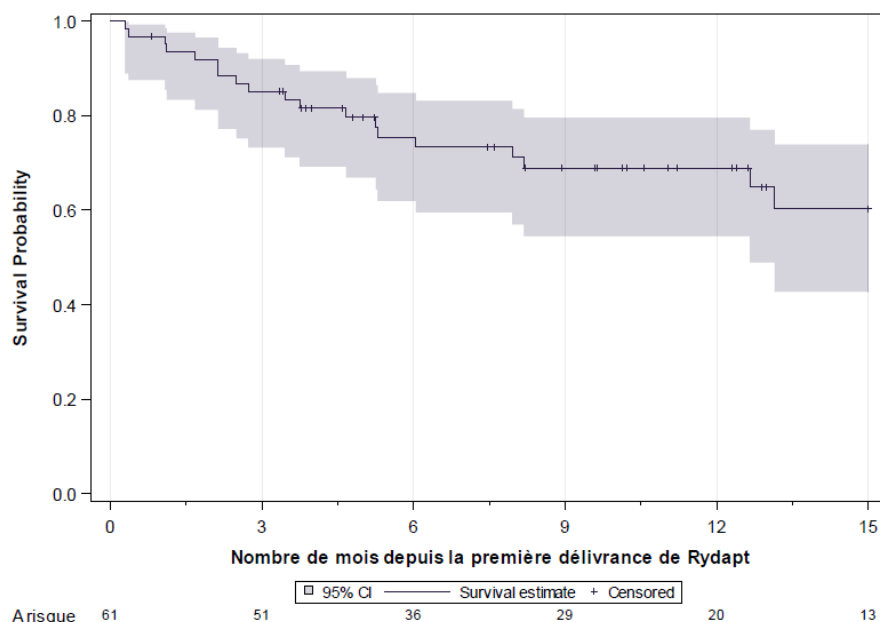
La survie globale a été étudiée pour les patients du régime général uniquement.

Vingt-cinq décès sont survenus au cours du suivi (31%). La durée médiane de suivi était de 8,1 mois [0,3-49,7]. Douze patients (15%) avaient un suivi de moins de 3 mois.

La survie moyenne était de 10,2 mois (+/- 0,63). La médiane de survie n'a pas été atteinte. A 12 mois, le taux de survie était de 68,9% [IC95% : 54,5-79,6] (figure 5).

Pour les patients MSA, la survie moyenne était de 7,22 mois (+/- 0,44, médiane non atteinte). Pour les patients MS-AHM, la survie moyenne était de 9,55 mois (+/- 1,16) et la survie médiane de 12,66 mois (Q1Q3 : 4,67-13,15). Pour les patients LM, la survie moyenne était de 6,02 mois (+/- 2,24) et la survie médiane de 7,96 mois (Q1Q3 : 2,14-NC).

Figure 6 : Courbe de survie globale des patients du régime général, depuis la date de 1ère délivrance



Une description des patients, selon leur affiliation (régime général versus hors régime général) a également été fournie. Les patients hors régime général (exclus de l'analyse de survie) présentaient une proportion plus élevée de cardiopathie (35% versus 16%), plus basse de diabète (10% versus 19%) et plus basse d'ostéoporose (20% versus 38%) que les patients du régime général. L'âge des patients et l'ancienneté de la maladie étaient similaires entre les deux populations. La répartition des sous-types de MS était similaire entre les deux populations.

Survenue d'une allogreffe durant le suivi

Quatre patients (5%) ont bénéficié d'une allogreffe durant le suivi.

08.5 Données d'utilisation (rapport final d'ATU)

► ATU nominative et ATU de cohorte

L'ATU nominative de RYDAPT (midostaurine), a été octroyée le 17/05/2011. Le 21/07/2016, une ATU de cohorte lui a été octroyée dans l'indication « traitement de la mastocytose agressive systémique ou de la leucémie à mastocytes chez les patients 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 (RCP) nationale ». Une extension d'indication l'ATU de cohorte a été octroyée le 25/07/2017 dans l'indication de traitement d'entretien des LAM avec mutation FLT3 (non concernée par cette réévaluation). Seules les données concernant l'indication de la mastocytose seront décrites dans cette réévaluation.

L'ATU de cohorte a pris fin le 15/11/2017. Les informations provenant des fiches de suivi ont été recueillies jusqu'au 29/01/2018 dans le rapport final.

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 114 patients ont été inclus dans l'ATU : 95 patients ont été initiés en ATU nominative, et 19 patients ont été initiés en ATU de cohorte.

Parmi ces 114 patients inclus, 3 patients (3%) n'ont pas été traités (absence de prise de traitement confirmée). Parmi les 111 patients considérés comme traités, 12 patients (11%) n'ont eu aucune donnée de suivi. Au total, 99 patients (87%) ont été traités et ont bénéficié d'au moins une fiche de suivi.

Seules les données des 99 patients traités avec au moins une fiche de suivi seront utilisées pour la suite des résultats.

L'âge médian était de 68 ans [29-88], et 71% des patients étaient des hommes.

Les sous-types de MS étaient : mastocytose systémique agressive (MSA, 84%), leucémie à mastocytes (LM, 7%) et mastocytose bordeline (10%). A noter que le sous-type de mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) n'a pas été individualisé au sein des cas de MSA.

L'ancienneté médiane de la maladie était de 5 mois [0-426].

Un traitement antérieur de la mastocytose a été rapporté chez 47% des patients. Il s'agissait en majorité d'inhibiteurs de protéine kinase (ITK, 16%), d'interféron (16%) ou de cladribine (13%).

Les données d'évaluation de l'efficacité n'ont été recueillies que chez 46 patients (46%). Etant donné la proportion de données manquantes, et l'impossibilité d'exclure le caractère différentiel du non-recueil, ces données ne seront pas présentées.

► **Survie globale**

Les données de survie globale, définie par le délai entre la première prise de RYDAPT (midostaurine) et le décès, ont été présentées pour les 99 patients traités et suivis. Le délai de suivi de ces 99 patients n'a pas été précisé.

Le taux de survie à 12 mois était de 79% [IC95% : 68-87], à 24 mois de 77% [IC95% : 66-85], à 36 mois de 74% [IC95% : 60-83] et à 48 mois de 61% [IC95% : 40-77].

08.6 Résumé & discussion

► **Résumé**

L'évaluation initiale de RYDAPT (midostaurine) (avis du 27/06/2018)¹ reposait principalement sur une étude de phase II (D2201), non comparative, ayant comme critère de jugement principal le taux de réponse globale. Compte-tenu de ces données cliniques initiales, portant sur un faible effectif et du peu de données cliniques à court et long terme, la Commission a souhaité disposer de données supplémentaires, dans un délai de 2 ans, permettant de réévaluer RYDAPT (midostaurine). Ces données devaient permettre d'évaluer l'impact de RYDAPT (midostaurine) à partir d'un registre notamment la base CEREMAST (recueil exhaustif des patients), de décrire l'usage du médicament et la tolérance.

Par la suite, contrairement à ce qu'il avait annoncé en audition, le laboratoire a informé la Commission qu'il ne serait pas en mesure d'utiliser les données du registre de la base CEREMAST. Il a indiqué que les données n'étaient pas encore exploitables, et qu'il existait des difficultés de contractualisation avec le responsable du registre. Il a proposé un audit sur la qualité des données de la base CEREMAST, et a considéré que la contractualisation ne pourrait se faire dans des délais compatibles avec la demande de la Commission (des expériences passées ayant conduit à des délais de contractualisation particulièrement longs, jusqu'à 3 ans). Le laboratoire a proposé, à la place, de réaliser une étude à partir des données du SNIIRAM (étude ACHARY).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire s'appuient sur l'étude ACHARY et les données finales de l'ATU. L'étude ACHARY était une étude observationnelle, descriptive, longitudinale et rétrospective, réalisée sur le SNIIRAM, et incluant les patients ayant eu au moins une délivrance de RYDAPT (midostaurine) entre le 01/01/2012 et le 30/09/2018, après exclusion des patients hospitalisés pour une LAM non associée à une MS.

Quatre-vingt-un patients traités par RYDAPT (midostaurine) entre le 01/01/2012 et le 30/09/2018 pour une MS ont été inclus dans cette étude. Parmi eux, 37 patients (46%) avaient une MSA, 31 patients (38%) une MS-AHM, 4 patients (5%) une LM et 9 patients (11%) avaient un sous-type indéterminé.

Lors de la 1^{ère} délivrance, l'âge médian était de 67 ans (24-91), et 64% des patients étaient des hommes. Une ALD pour MS était présente chez 5% des patients, et une CMUc chez 10% des patients.

Concernant les comorbidités : 40% des patients avaient une hémopathie maligne associée, 33% une ostéoporose, 22% une pathologie hépatique (dont cirrhose), 21% une cardiopathie, 21% un antécédent de cancer, 17% un diabète et 15% une fracture. Aucun patient n'avait d'insuffisance rénale chronique au stade terminal.

L'ancienneté médiane de la MS était de 23 mois (0-189). Un traitement cytoréducteur de la MS a été mis en évidence pour 26% des patients. Il s'agissait de cladribine (10%), chimiothérapie (9%), interféron α (7%), inhibiteurs de tyrosine kinase (4%) ou sirolimus/évérolimus (1%).

Parmi les 81 patients, 65% ont arrêté RYDAPT (midostaurine) en cours d'étude. Seuls 35% des patients étaient encore traités et vivants au 31 décembre 2018. Suite à l'arrêt de RYDAPT (midostaurine) : 31% des patients sont décédés, 10% ont changé de traitement, 9% ont repris RYDAPT (midostaurine) après au moins 3 mois d'arrêt et 16% n'ont repris aucun traitement et étaient vivants au 31 décembre 2018.

La durée de traitement par RYDAPT (midostaurine) était de 8,32 mois en moyenne (médiane 8,42 mois).

Douze événements indésirables graves (hospitalisations) ont été identifiés dans cette étude. En faisant l'hypothèse qu'un seul événement est survenu par patient (hypothèse non vérifiable), cela correspondrait à 15% des patients. Le motif d'hospitalisation était pour 6 d'entre elles une pneumonie (7,5%), pour 2 d'entre elles une dyspnée ou épanchement pleural (2,5%), pour 2 d'entre elles des nausées, vomissements ou diarrhées (2,5%) et pour 2 d'entre elles un sepsis (2,5%).

La durée médiane de suivi était de 8,1 mois [0,3-49,7]. Vingt-cinq décès sont survenus au cours du suivi (31%). La survie moyenne était de 10,2 mois (+/- 0,63). La médiane de survie n'a pas été atteinte. A 12 mois, le taux de survie était de 68,9% [IC95% : 54,5-79,6]. A noter que la survie globale n'a été analysée que chez les patients du régime général (75% de l'échantillon).

Quatre patients (5%) ont bénéficié d'une allogreffe durant le suivi. A noter qu'il existe une discordance entre le protocole de l'étude, qui indique que les allogreffes étaient recueillies dans les 6 années précédant la 1^{ère} délivrance, et le rapport d'analyse qui indique que les allogreffes sont survenues « au cours du suivi ».

Le rapport final d'ATU de RYDAPT (midostaurine) dans la mastocytose a dénombré 111 patients ayant initié un traitement entre 2011 et 2018.

■ Discussion

La demande initiale de la Commission, pour réévaluer RYDAPT (midostaurine) était de disposer des données d'un registre (recueil exhaustif), notamment la base CEREMAST.

Le laboratoire n'a pas été en mesure d'analyser les données contenues dans la base CEREMAST, et a fourni une analyse sur des données issues du SNIIRAM (étude ACHARY).

L'étude ACHARY a mis en évidence une remontée partielle des données d'ATU dans le SNIIRAM. Le laboratoire a indiqué que ce point lui a été confirmé par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Les données de l'étude ACHARY ne peuvent donc pas être considérées comme exhaustives. Par ailleurs, ne disposant pas d'information sur les raisons de cette remontée partielle, un biais de sélection des patients dans l'étude ACHARY ne peut pas être exclu.

La demande initiale de la Commission, était de disposer d'informations supplémentaires pour évaluer l'impact de RYDAPT (midostaurine). Or, lors de l'évaluation initiale de RYDAPT (midostaurine), les données d'ATU (arrêtées au 01/10/2017) permettaient déjà de disposer d'information sur environ 90 patients traités pour MS¹. L'étude ACHARY a inclus 55% de ces patients sur la période 2012-2017 (période de l'ATU). Outre le caractère non-exhaustif de ces inclusions (cf. point précédent), les informations lors de l'instauration de RYDAPT (midostaurine) chez ces patients inclus entre 2012 et 2017, étaient probablement déjà disponibles lors de l'avis initial de la CT (données d'ATU). Les informations supplémentaires apportées par l'étude ACHARY sont donc limitées. Concernant les caractéristiques lors de l'instauration de RYDAPT (midostaurine), ces

nouvelles données sont limitées aux seuls patients inclus en 2018. Les données sur la tolérance, la durée de traitement, et la survie globale sont limitées à un allongement du suivi d'environ 12 mois, avec un recueil non exhaustif. Pour les données de tolérance, elles sont limitées au seul recueil des hospitalisations. Pour les données de survie globale, un biais de sélection ne peut pas être exclu étant donné l'utilisation exclusive des patients du régime général pour ce critère.

Les résultats de l'étude ACHARY ont suggéré un profil de patients différents, de ceux observés dans l'étude de phase 2 D2201. Dans l'étude ACHARY, le délai médian entre le diagnostic (en utilisant comme proxy la date du premier événement ALD pour MS, d'hospitalisation pour MS ou pour signe C) et la 1^{ère} délivrance de RYDAPT (midostaurine) était de 23 mois [Q1Q3 : 4-55]. Dans l'étude D2201, le délai médian entre le diagnostic initial de la maladie et l'inclusion était de 86 jours (soit environ 3 mois). Par ailleurs, la proportion de patients ayant reçu un traitement antérieur de leur MS était de 26% dans l'étude ACHARY et de 36% dans l'étude D2201. L'âge des patients était similaire dans les deux études.

Les patients inclus dans l'étude ACHARY ont probablement été sélectionnés : il s'agissait de patients ayant une MS ancienne (meilleur pronostic initial), mais peu traités par cytoréducteurs. Cependant, hormis l'intitulé du libellé de l'ATU de cohorte « traitement de la mastocytose agressive systémique ou de la leucémie à mastocytes chez les patients 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 (RCP) nationale », il n'est pas possible de documenter les éléments ayant pu conduire à cette sélection.

La répartition des sous-types de MS était également différente entre les deux études, avec une proportion plus importante de MSA (46% versus 18%), et des proportions moins importantes de MS-AHM (38% versus 64%) et LM (5% versus 18%) dans l'étude ACHARY. Une explication avancée par le laboratoire, serait une remontée partielle des données d'ATU qui aurait sur-représentée les patients MSA (biais de sélection). Cependant, aucune explication sur ce mécanisme différentiel de remontée de données n'a été apportée.

Dans l'étude D2201, le critère de jugement principal d'efficacité était le taux de réponse globale, défini comme la meilleure réponse (majeure ou partielle) survenant dans les 6 premiers cycles de traitement. Il était de 59,6% [IC95% : 48,6-69,8]. La médiane de survie globale (critère secondaire) était de 26,8 mois [IC95% : 17,6-34,7]. La survie globale à 12 mois était de 76% (IC95% non fourni). Dans l'étude ACHARY, il n'a pas été possible d'évaluer le taux de réponse globale, car ces données ne figurent pas dans le SNIIRAM. La survie globale à 12 mois estimée pour ce recueil partiel était de 69% [IC95% : 55-80].

Les données du SNIIRAM sont limitées pour décrire la tolérance de RYDAPT (midostaurine). En effet, elles ne permettent de mettre en évidence que les effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation. Les autres effets indésirables graves (sévère ou médicalement significatif sans mise en jeu immédiate du pronostic vital, invalidant, interférant avec les activités de la vie quotidienne) n'ont donc pas pu être identifiés dans l'étude ACHARY. Les données de sécurité d'utilisation de l'étude ACHARY sont donc partielles, et très probablement sous-estimées.

Au total, étant donné la sélection des patients et le peu d'information supplémentaire apportée, ces nouvelles données ne permettent pas de répondre aux questions de la Commission de la Transparence mentionnées dans son avis du 27 juin 2018, notamment les données d'un suivi exhaustif des patients traités par RYDAPT (midostaurine) en France dans cette indication.

La Commission considère qu'elles ne sont pas de nature à modifier son évaluation initiale (avis du 27/06/2018) : RYDAPT (midostaurine) n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié.

08.7 Programme d'études

Sans objet

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

A ce jour, à l'exception de RYDAPT (midostaurine), il n'existe pas de traitement disposant d'une AMM en Europe dans cette maladie. Néanmoins, des traitements spécifiques à effet cytoréducteur sont recommandés^{8,9} dans ce contexte et utilisés en pratique clinique, en hors AMM, notamment les spécialités suivantes :

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

Place de RYDAPT (midostaurine) dans la stratégie thérapeutique :

En dépit du faible niveau de preuve des données fournies et regrettant en particulier que les données du registre déjà existant CEREMAST n'aient pas été fournies, mais prenant en compte le besoin médical dans ces maladies rares, graves et hétérogènes dont la prise en charge est complexe, la Commission de la Transparence considère que RYDAPT (midostaurine) en monothérapie reste à l'heure actuelle 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 (hors AMM) chez les patients éligibles à ce traitement (formes symptomatiques de MSA sans hémopathies associées), la place de RYDAPT (midostaurine) vis-à-vis de la cladribine n'est toujours pas connue.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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 aggressive (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 reste faible.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques, aucune ne dispose d'une AMM.

▮ **RYDAPT en monothérapie est un traitement de la mastocytose systémique aggressive (MSA), associée ou non à une autre hémopathie maligne, ou de la leucémie à mastocytes (LM).** Sa place par rapport aux **alternatives disponibles en particulier la cladribine** ne peut être déterminée faute de données comparatives (cf. paragraphe 9).

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 apportée par RYDAPT (midostaurine) au besoin médical identifié au vu des données limitées disponibles,
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins ,

RYDAPT (midostaurine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission regrette que les données du registre déjà existant CEREMAST n'aient pas été fournies pour cette réévaluation. Cependant, compte tenu du besoin médical important dans cette maladie rare, et étant donné la complexité de la prise en charge de ces patients, la Commission maintient son avis initial et considère que le service médical rendu par RYDAPT (midostaurine) reste faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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 dans cette étude,
- des limites méthodologiques des données d'utilisation fournies dans le cadre de cette réévaluation (non exhaustives, biais de sélection...) ne répondant pas à la demande de la Commission de disposer notamment des données d'un suivi exhaustif des patients traités par RYDAPT (midostaurine) en France,

Mais prenant en compte :

- 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,
- le besoin médical important dans ces maladies rares et graves en l'absence d'autre médicament disposant à ce jour d'une AMM,

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 (midostaurine) dans son indication du traitement des patients adultes atteints de la mastocytose systémique agressive (MSA), la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) et la leucémie à mastocytes (LM) est inchangée depuis le précédent avis du 27 juin 2018.

Cette population cible avait été estimée à partir des données suivantes :

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 MSAHM, MSA et LM à 0,06/100 000 personnes de plus de 15 ans sur la période 1997-2010.

Après extrapolation avec les données de l'INSEE, 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 inchangée et est estimée entre 20 et 30 nouveaux patients par an en France.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission sera attentive à l'évolution de la stratégie thérapeutique dans la prise en charge de la mastocytose systémique agressive, la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne et la leucémie à mastocytes.

Toute évolution dans cette stratégie pourra conduire la Commission à réévaluer RYDAPT (midostaurine), dans cette indication.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 3 février 2021 Date d'adoption : 17 février 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>RYDAPT 25 mg, capsule molle</u> Boîte de 112 capsules (CIP : 34009 301 136 0 8) Boîte de 56 capsules (CIP : 34009 301 298 2 1)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 18 septembre 2017 Date des rectificatifs et teneur : - 15 novembre 2017 : Ajout d'un conditionnement en boîte de 56 capsules molles - 26 avril 2018 : Ajout d'une précision supplémentaire dans le RCP concernant le test de grossesse à effectuer avant le début du traitement - 30 avril 2018 : Transfert du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (Novartis Europharm Limited UK à Novartis Europharm Limited Ireland) - 25 juin 2020 : Modification dans l'annexe II de la date limite de soumission du rapport d'une étude de sécurité post autorisation (PAES)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin : - leucémie aiguë myéloïde (29 juillet 2004) - mastocytose (4 août 2010) ATU nominative : 1 ^{ère} ATUn le 17 mai 2011 ATU de cohorte : octroyée le 21 juillet 2016 et terminée le 15 novembre 2017 Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en cancérologie, dermatologie, hématologie, médecine interne et oncologie médicale. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Code ATC	L01XE39