

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
13 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 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. »

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

SMR	Important dans l'indication de l'AMM »
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>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 (ASMR IV) par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule et sans phase d'entretien.</p>
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>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.</p> <p>La Commission souligne toutefois :</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>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.</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"> - 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 ((indication faisant l'objet du présent avis) ; - 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 (indication faisant l'objet d'un avis séparé). <p>PGR</p>										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I, Médicament à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en oncologie, aux médecins compétents en maladies du sang ou en cancérologie, aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament orphelin.</p> <p>ATU nominatives depuis le 12 août 2016. ATU de cohorte depuis le 25 juillet 2017 avec le libellé suivant : « la midostaurine est indiquée en association avec une chimiothérapie standard d'induction et de consolidation suivie d'un traitement d'entretien par midostaurine en monothérapie chez les patients adultes qui présentent une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène Fms-like tyrosine kinase récepteur 3 (FLT3) et qui sont éligibles à une chimiothérapie intensive et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée. ».</p>										
Classification ATC	<p>2017</p> <table border="0"> <tr> <td>L</td> <td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td> </tr> <tr> <td>L01</td> <td>Antinéoplasiques</td> </tr> <tr> <td>L01X</td> <td>Autres antinéoplasiques</td> </tr> <tr> <td>L01XE</td> <td>Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase</td> </tr> <tr> <td>L01XE39</td> <td>Midostaurine</td> </tr> </table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Antinéoplasiques	L01X	Autres antinéoplasiques	L01XE	Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase	L01XE39	Midostaurine
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Antinéoplasiques										
L01X	Autres antinéoplasiques										
L01XE	Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase										
L01XE39	Midostaurine										

02 CONTEXTE

Le présent examen concerne la demande d'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 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 ».

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.

Pour information, RYDAPT a fait l'objet d'une évaluation commune dans le cadre du réseau européen des agences HTA (EUnetHTA) dans cette indication¹.

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

« La dose de Rydapt recommandée est de 50 mg deux fois par jour, par voie orale, à environ 12 heures d'intervalle. Les capsules doivent être prises avec des aliments. Un traitement antiémétique peut être administré à titre préventif, conformément aux pratiques médicales locales et selon la tolérance du patient.

Rydapt est administré aux jours 8 à 21 des cycles de chimiothérapie d'induction et de consolidation, puis pour les patients en rémission complète, tous les jours comme traitement d'entretien en monothérapie jusqu'à la survenue d'une rechute pour une durée maximale de 12 cycles de 28 jours chacun. Chez les patients qui vont recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), le traitement par Rydapt doit être interrompu 48 heures avant de débiter le protocole de conditionnement de la greffe. »

05 BESOIN MEDICAL

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une hémopathie maligne, caractérisée par la prolifération clonale et la différenciation anormale de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence annuelle en France avait été estimée en 2012² à 2 791 cas.

¹ <http://eunetha.eu/outputs/final-assessment-report-midostaurin-rydapt-combination-standard-daunorubicin-and-cytarabine->

En général le taux de survie de 5 ans pour LAM est de 19%. Ce taux de survie à 5 ans est corrélé à l'âge : il est de 3 à 8% chez les patients de plus de 60 ans et de plus de 50% chez les moins de 60 ans³.

Le traitement de la LAM est fondé sur une chimiothérapie d'abord d'Induction par cytarabine et une anthracycline suivi d'une phase de consolidation après l'obtention d'une rémission par l'administration de cytarabine. Une greffe de CSH est également proposée aux patients à pronostic intermédiaire ou défavorable ; pour les patients âgés de plus de 65 ans, l'éligibilité à la greffe est fonction des comorbidités associées. A ce jour, la greffe est le seul traitement curatif.

La mutation du gène FLT3 est retrouvée chez environ 30% des patients atteints de LAM ; elle fait partie des 3 mutations géniques ayant une signification pronostique (facteurs de mauvais pronostic) : FLT3, NPM1 et CEBPA.

En cas de LAM avec mutation FLT3, le taux de rémission complète avec la chimiothérapie standard d'induction est similaire à celui observé en l'absence de mutation, cependant, le délai de rechute (9 mois environ contre environ 27 mois) et la survie globale sont plus courts en cas de mutation.

Compte tenu des alternatives disponibles, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert dans cette indication.

² <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012>

³ Visser, O., Trama, A., Maynadié, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. European J Cancer 2012;48(17): 3257-66

1 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

2 06.1 Médicaments

DCI (spécialités) Laboratoire	Date de l'AMM	CPT identique	Indications concernées	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Cytarabine (ARACYTINE et génériques) Pfizer	29/11/1976 (AMM nationale)	Non	- Leucémies aiguës - Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë	AMM datant du 29 novembre 1976, donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui
Daunorubicine (CERUBIDINE) Sanofi-aventis	04/12/1997 (AMM nationale)	Non	- Leucémies aiguës. - Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë	AMM datant du 4 décembre 1997, donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui
Idarubicine, solution pour perfusion (ZAVEDOS et générique) Pfizer	28/10/1998 (AMM nationale)	Non	Leucémies aiguës myéloblastiques	AMM datant du 28 octobre 1995, donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA	Oui

3 CPT : classe pharmaco-thérapeutique ; NA : Non applicable

4

5 06.2 Comparateurs non médicamenteux

6 La greffe de CSH, chez les patients en rémission et éligibles à une greffe constitue le seul traitement curatif.

7

8 ► Conclusion

9 **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
Pays de l'UE	Evaluation en cours	

La FDA a attribué une AMM à RYDAPT pour le traitement de la LAM en phase d'induction et de consolidation et n'a pas validé son utilisation en phase d'entretien :

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.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé s'appuie sur

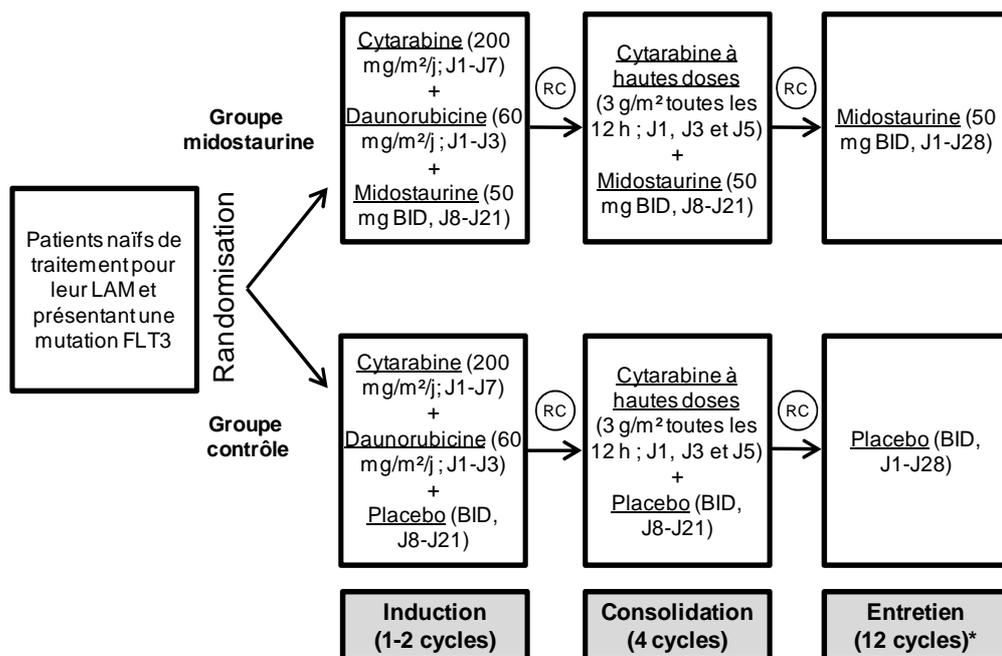
- les résultats de l'étude de phase III comparative (RATIFY) analysée ci-dessous ;
- les données d'une étude non comparative de phase II (CPKC412ADE02T) décrite à titre d'information.

08.1 Efficacité

Etude	RATIFY ⁴
Type d'étude	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance de la midostaurine à celle d'un placebo, utilisés en phase d'induction (en association à la daunorubicine et à la cytarabine), en phase de consolidation (en association à la cytarabine à haute dose) et en phase d'entretien (en monothérapie) chez des patients adultes âgés de moins de 60 ans présentant une leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3.

⁴ Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med 2017 ;377:454-64.

Schéma de l'étude



* jusqu'à 12 cycles.

RC= Rémission Complète ; J = Jour, BID = 2 fois par jour ; LAM = Leucémie Aigüe Myéloïde.

Phase d'induction :

Pour les patients n'atteignant pas une rémission complète (RC) après le premier cycle, un second cycle était administré. Pour ceux n'atteignant toujours pas une RC, le traitement était arrêté et ils continuaient à être suivi pour évaluer la survie globale au moins tous les 2 mois les 2 premières années puis au moins tous les 3 mois les 2 années suivantes et enfin annuellement jusqu'à un maximum de 10 ans après l'entrée dans l'étude.

Pour les patients atteignant une RC après le 1^{er} ou le 2^{ème} cycle d'induction, la chimiothérapie de consolidation était administrée.

Phase de consolidation :

Pour les patients restant en RC jusqu'à 4 cycles de chimiothérapie de consolidation d'une durée de 4 semaines chacun, le traitement d'entretien était administré.

Phase d'entretien :

Les patients recevaient la midostaurine ou le placebo selon le groupe de randomisation deux fois par jour jusqu'à 12 cycles de 28 jours chacun ou l'apparition d'une rechute.

Date et durée de l'étude

Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 03/07/2008.

Date du *cut-off* : 01/04/2015 (analyse principale).

Objectifs de l'étude

Objectif principal :

L'objectif principal était d'évaluer le bénéfice obtenu avec l'ajout de la midostaurine à un traitement d'induction (daunorubicine/cytarabine), de consolidation (cytarabine à haute dose) et d'entretien sur le critère de survie globale chez des patients atteints de LAM avec mutation FLT3.

Objectif secondaire clé :

Evaluer le bénéfice obtenu avec l'ajout de la midostaurine à un traitement d'induction (daunorubicine/cytarabine), de consolidation (cytarabine à haute dose) et d'entretien sur le critère de survie sans événement chez des patients atteints de LAM avec mutation FLT3.

Autres objectifs secondaires :

- Comparer entre les groupes midostaurine et placebo :
 - la survie globale en censurant les patients ayant reçu une greffe de CSH à la date de la greffe,
 - la proportion de patients atteignant une RC,
 - les taux de survie sans maladie (DFS), notamment à 1 an après la fin de la phase d'entretien,
 - la proportion de patients recevant une greffe de CSH ;
- Evaluer la tolérance au traitement,
- Décrire les interactions entre les résultats du traitement et divers paramètres tels que l'âge, le statut ECOG, le nombre de leucocytes, les caractéristiques morphologiques,

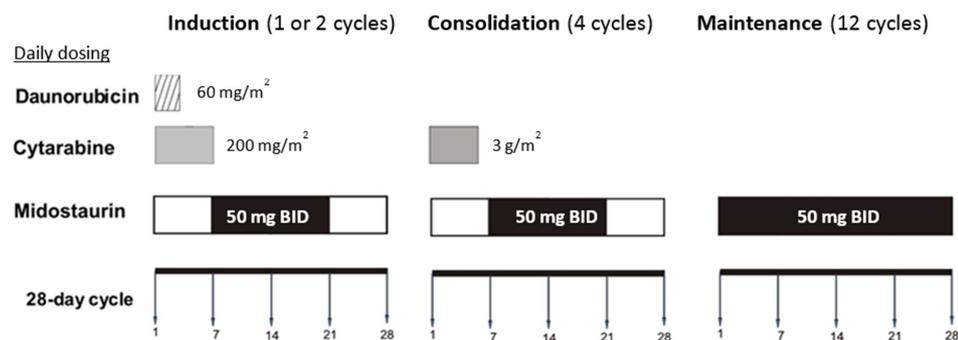
- cytogénétiques et moléculaires ainsi que la pharmacodynamie,
- Evaluer la pharmacocinétique de la midostaurine et de ses métabolites (les résultats concernant cet objectif ne sont pas abordés dans le présent dossier).

METHODE

<p>Principaux critères de sélection</p>	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u> patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ âgés entre 18 et 59 ans ; ▪ avec un diagnostic certain de LAM (>20% de blastes dans la moelle osseuse selon la classification de l'OMS), excluant les leucémies aiguës promyélocyaires (M3) ; ▪ présentant une mutation FLT3 (ITD [<i>Internal Tandem Duplication</i>] ou TKD [<i>Tyrosine Kinase Domain</i>]) ; ▪ n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la leucémie ou pour une myélodysplasie, à l'exception : <ul style="list-style-type: none"> ○ des leucophérèses d'urgence, ○ des traitements d'urgence par l'hydroxyurée (durée ≤5 jours) pour les hyperleucocytoses, ○ des irradiations crâniennes pour les leucostases du système nerveux central (une dose uniquement), ○ des traitements de support par facteur de croissance ou cytokines. <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u> patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ présentant des symptômes neurologiques suggérant une atteinte du système nerveux central et pour lesquels une ponction lombaire montre la présence de blastes LAM dans le liquide céphalorachidien (LCR), ▪ ayant développé une LAM secondaire à un traitement après une irradiation ou une chimiothérapie pour la prise en charge d'un autre cancer/une autre affection, ▪ présentant une insuffisance cardiaque congestive, ▪ avec un taux de bilirubine ≥2,5 fois la borne normale haute (ULN), ▪ ayant un antécédent de syndrome myélodysplasique et ayant reçu un traitement cytotoxique pour sa prise en charge (ex : azacitidine ou decitabine),
<p>Cadre et lieu de l'étude</p>	<p>177 centres dans 13 pays : Allemagne (64 centres), Australie (1 centre), Autriche (5 centres), Belgique (4 centres), Canada (5 centres), Espagne (8 centres), Etats-Unis (58 centres), France (1 centre, à l'Hôpital Hôtel-Dieu à Paris), Hongrie (1 centre), Italie (24 centres), Pays-Bas (1 centre), République Tchèque (4 centres) et Slovaquie (1 centres).</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés pour recevoir, en plus des traitements d'induction (cytarabine⁵ 200 mg/m²/j aux jours 1 à 7 + daunorubicine⁶ 60 mg/m²/j aux jours 1 à 3) et de consolidation (cytarabine⁵ à haute dose 3 g/m² toutes les 12 h aux jours 1, 3 et 5) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ la midostaurine par voie orale à la dose de 50 mg deux fois par jour, aux jours 8 à 21 de chaque cycle des phases d'induction (1 à 2 cycles) et de consolidation (4 cycles) et aux jours 1 à 28 de chaque cycle de la phase d'entretien (jusqu'à 12 cycles), ▪ un placebo administré par voie orale 2 fois par jour, aux jours 8 à 21 de chaque cycle des phases d'induction (1 à 2 cycles) et de consolidation (4 cycles) et aux jours 1 à 28 de chaque cycle de la phase d'entretien (jusqu'à 12 cycles)

⁵ La cytarabine était administrée en perfusion IV continue au cours de la phase d'induction et en perfusion de 3 h au cours de la phase de consolidation.

⁶ La daunorubicine était administrée en bolus IV au cours de la phase d'induction.



Induction therapy, given for 1–2 cycles, consists of daunorubicin plus cytarabine plus Rydapt®.
 Consolidation therapy, given for up to 4 cycles, consists of cytarabine plus Rydapt®.
 Rydapt® monotherapy is given for up to 12 months.
 RATIFY CSR³
 BID, twice daily; CSR, clinical study report

Les patients passaient de la phase d'induction à la phase de consolidation puis à la phase d'entretien s'ils présentaient une RC.

Des ajustements de doses ou des interruptions temporaires de traitement étaient autorisés pour la midostaurine en cas d'infiltration pulmonaire de grades ≥3, de prolongation de l'intervalle QTc >470 ms, de toxicité non-hématologique de grade 3-4 considérée comme au moins possiblement reliée au traitement par midostaurine/placebo, de neutropénie de grade 4 au cours de la phase d'entretien ainsi que de toxicité non-hématologique persistante de grade 1-2 jugée inacceptable au cours de la phase d'entretien.

Le traitement par cytarabine à haute dose pouvait être interrompu temporairement en cas de neurotoxicité de grades ≥2.

La dose du traitement par daunorubicine pouvait être modifiée chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique.

A noter que les patients recevant une greffe de CSH ne devaient pas reprendre le traitement par midostaurine/placebo.

Enfin le traitement était arrêté :

- si le patient avait complété l'étude,
- si le patient n'avait pas atteint une RC après 2 cycles d'induction,
- en cas de présence de cellules leucémiques dans le LCR,
- en cas de re-croissance leucémique définie par une réapparition de cellules leucémiques périphériques avec un taux ≥1 000 /µl,
- en cas de rechute, définie par l'observation d'au moins l'un des événements suivants après l'atteinte d'une rémission complète ou partielle :
 - réapparition de blastes circulant,
 - >5% de blastes dans la moelle,
 - développement d'une leucémie extra-médullaire.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survie globale (OS) définie comme le délai entre la date de randomisation + 1 jour et la date de décès du patient (toutes causes confondues).

Principaux critères de jugement secondaires

Le critère de jugement secondaire (analyse hiérarchisée) était la survie sans événement (EFS) définie par le délai entre la date de randomisation + 1 jour et la date d'observation d'un événement défini par la non atteinte d'une RC 60 jours après l'initiation (i.e. échec au traitement), ou par une rechute ou par le décès du patient (toutes causes confondues).

Les autres critères de jugement secondaires définis au protocole étaient :

- la proportion de patients ayant atteint une RC à 60 jours après l'initiation du traitement,
- la survie sans maladie (DFS) définie par le délai entre la date de première obtention d'une RC 60 jours après l'initiation de traitement et la date d'observation d'une rechute ou du décès du patient (toutes causes confondues),
- le taux de DFS à 1 an après la fin du traitement d'entretien,
- le taux de greffe de CSH,
- la survie globale (OS) censurée à la date de la greffe de CSH,
- la tolérance de la midostaurine évaluée notamment par la fréquence des EI, des EIG, des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, des décès et des anomalies biologiques.

Des critères de jugement secondaires additionnels ont également été analysés :

- la survie sans événement (EFS) et la survie sans maladie (DFS) censurées à la date de la greffe de CSH,
- la durée de la rémission définie par le délai entre la date de première obtention d'une RC et la date d'observation d'une rechute ou du décès du patient (uniquement les causes liées à la LAM).

Analyses exploratoires d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ la survie globale (OS) et la survie sans maladie (DFS) analysées chez les patients qui sont entrés dans la phase d'entretien, ▪ la survie globale (OS) et la survie sans maladie (DFS) chez les patients ayant reçu une greffe de CSH après la première RC.
Taille de l'échantillon	<p><u>Calcul du nombre de patients nécessaires :</u> Initialement il avait été évalué, sur les bases d'avis d'experts, de la littérature et de données historiques, que la taille de l'échantillon devait être de 514 patients (374 événements), en considérant une période de recrutement de 1,7 an et une période de suivi de 2,0 ans (après la fin du recrutement), afin d'obtenir une puissance de 90% en supposant un HR de 0,71 (médiane de survie globale de 15 et 21 mois respectivement dans les groupes placebo et midostaurine). L'amendement 4 a revu la taille de l'échantillon suite à l'analyse des données en aveugle. Il était attendu que le taux de patients randomisés FLT3-TDK augmente de 14 à 26% et que celui des patients recevant une greffe de CSH augmente de 15 à 25%. Ainsi la nouvelle taille de l'échantillon devait être de 714 patients (509 événements), en considérant une période de recrutement de 2,9 ans et une période de suivi de 1,6 an (après la randomisation du dernier patient), afin d'obtenir une puissance de 84% en supposant un HR de 0,78 avec un test unilatéral au risque alpha de 2,5%.</p>
Méthode de randomisation	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 via un système de randomisation central (schéma par bloc) géré par le <i>Duke Data Center</i>. La randomisation était stratifiée selon le ratio allélique (ratio allélique ITD <0,7, ≥0,7 ou TKD). <i>A noter que le seuil du ratio allélique appliqué était celui reconnu au moment de la mise en place de l'étude. A ce jour, ce seuil est maintenant fixé à 0,5 dans les recommandations internationales.</i></p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse des critères de jugement d'efficacité :</p> <p><u>Populations d'analyse :</u> Les analyses des critères de jugement de l'efficacité étaient réalisées sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ la population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés dans un groupe de traitement, ▪ la population <i>per protocol</i> (PP) définie par l'ensemble des patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement et n'ayant pas présenté de déviation majeure au protocole. <p><u>Méthode d'analyse statistique :</u> Les critères de jugement principal et secondaire clé ont été analysés de façon hiérarchique. Si la supériorité de la midostaurine par rapport au placebo était démontrée sur le critère de jugement principal alors la significativité était testée sur le critère de jugement secondaire clé. A l'inverse si la supériorité de la midostaurine ne pouvait pas être démontrée sur le critère de jugement principal alors la significativité n'était pas testée pour le critère secondaire clé.</p> <p>De façon générale, et pour tous les critères de jugement concernés, une RC était définie par l'obtention, dans les 60 jours suivant l'initiation du traitement, de tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dans le sang périphérique : nombre de neutrophiles ≥1 000 /µl, nombre de plaquettes ≥100 000 /µl, pas de blaste leucémique, régénération érythrocytaire adéquate ne nécessitant pas de transfusion sanguine, ▪ dans la moelle osseuse : cellularité adéquate, pas de bâtonnet d'Auer, <5% de blastes, ▪ pas de leucémie extra-médullaire. <p>A noter qu'une rémission partielle (RP) est définie de la même façon que la RC à l'exception qu'entre 5 et 24% de blastes peuvent être retrouvés au niveau de la moelle osseuse.</p> <p><i>Critère de jugement principal (OS) et secondaire clé (EFS)</i> Les groupes de traitement étaient comparés en utilisant :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ un test log rank stratifié, ajusté à la stratification du statut FLT3, permettant de vérifier la supériorité et de calculer la p-value unilatérale, ▪ un modèle de régression de Cox stratifié, ajusté à la stratification du statut FLT3, permettant d'estimer le HR et son intervalle de confiance de Wald à 95%, ▪ un modèle Kaplan Meier afin de tracer les courbes de survie. La médiane de survie était obtenue avec son intervalle de confiance à 95% en utilisant la méthode de Brookmeyer et Crowley. <p>Une analyse de sensibilité a été réalisée sur le critère d'OS en prenant en compte la population PP. Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur le critère de l'EFS :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prise en compte de toutes les RC survenues au cours de la phase d'induction (quel que soit le délai par rapport à l'initiation), ▪ prise en compte de toutes les RC survenues au cours de l'étude et jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement (quelle que soit la phase de traitement), ▪ non prise en compte des événements de rechute s'ils étaient survenus après ≥2 évaluations manquantes, ▪ les échecs au traitement (i.e. non atteinte d'une RC dans les 60 jours suivant l'initiation du

traitement), quelle que soit leur date d'observation, ont été considérés comme survenant au jour de la randomisation + 1,

- en prenant en compte la population PP.

Autres critères de jugement secondaire

La comparaison des groupes sur les taux de RC à 60 jours a été réalisée en utilisant un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon le statut FLT3, et avec un niveau unilatéral de 2,5%. Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur ce critère en considérant toutes les RC survenues au cours de la phase d'induction et toutes les RC survenues au cours de l'étude et jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement.

Concernant la DFS, les mêmes analyses statistiques que pour l'OS et l'EFS ont été utilisées. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en considérant toutes les RC survenues au cours de la phase d'induction et toutes les RC survenues au cours de l'étude et jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement ainsi qu'en ne prenant pas en compte les événements de rechute s'ils étaient survenus après ≥ 2 évaluations manquantes.

Les taux de greffes de CSH ont été décrits. Ils étaient présentés en fonction de l'atteinte d'une RC et du statut de la rémission au moment de l'évaluation (i.e. en rémission ou en rechute). Une analyse de sensibilité a été réalisée en considérant toutes les RC survenues au cours de l'étude et jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement.

Enfin, pour la durée de la rémission, les mêmes analyses statistiques que pour l'OS, l'EFS et la DFS ont été utilisées.

Analyses exploratoires

Un modèle de régression de Cox stratifié a été utilisé pour comparer les traitements sur les critères exploratoires.

Analyse des critères de jugement de tolérance :

Populations d'analyse :

Les critères de jugement de tolérance ont été évalués sur la population des patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement.

Méthode d'analyse statistique :

Description du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des EI, des EIG (codage MedDRA version 18.1), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement, des EI d'intérêt, un décès ainsi que des anomalies biologiques.

Résultats :

Un total de 717 patients a été randomisé (360 patients dans le groupe midostaurine, 357 patients dans le groupe placebo).

Par ailleurs, 8 patients n'ont pas reçu le traitement (5 dans le groupe midostaurine et 3 dans le groupe placebo).

L'âge médian des patients était de 47 ans (compris entre 18 et 60 ans), une majorité de ces patients avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1 (88,3%), et la plupart des patients avaient une LAM de novo (95 %). La majorité des patients (77,4%) avaient des mutations FLT3-ITD, environ la moitié d'entre eux (47,6%) avec un ratio allélique faible ($<0,7$), et 22,6 % des patients avaient des mutations FLT3-TKD. Près de la moitié (48%) des patients étaient des hommes dans le groupe midostaurine et 41 % dans le groupe placebo.

D'une façon générale, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été similaires entre les groupes, à l'exception du sexe (proportion de femmes était plus faible dans le groupe midostaurine par rapport au groupe placebo : 51,7% versus 59,4%) et de l'envahissement extra-médullaire (proportion plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe midostaurine : 23,5% versus 15,8%).

Tableau 1 : Etude RATIFY - Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'initiation

RATIFY	Midostaurine N=360	Placebo N=357	Total N=717
Age, ans			
Médiane (min, max)	47 (9 -59)	48 (18 -60)	47 (10 -60)
Moyenne (ET)	44,9 (10,4)	45,5 (10,8)	45,2 (10,6)
Sexe, n (% patients)			
Hommes	174 (48,3)	145 (40,6)	319 (44,5)
Femmes	186 (51,7)	212 (59,4)	398 (55,5)
Type, n (% patients)			
Caucasien	147 (40,8)	128 (35,9)	275 (38,4)
Africain	8 (2,2)	9 (2,5)	17 (2,4)
Asiatique	8 (2,2)	5 (1,4)	13 (1,8)
Autre	2 (0,6)	2 (0,6)	4 (0,6)
Non renseigné	1 (0,3)	2 (0,6)	3 (0,4)
Non collecté	194 (53,9)	211 (59,1)	405 (56,5)
Surface corporelle, m²			
Moyenne (ET)	2,0 (0,3)	1,9 (0,3)	1,9 (0,3)
Score ECOG, n (% patients)			
0	164 (45,6)	142 (39,8)	306 (42,7)
1	159 (44,2)	168 (47,1)	327 (45,6)
2	29 (8,1)	36 (10,1)	65 (9,1)
3	6 (1,7)	9 (2,5)	15 (2,1)
4	2 (0,6)	2 (0,6)	4 (0,6)
Type de LAM, n (% patients)			
De novo	343 (95,3)	338 (94,7)	681 (95,0)
Secondaire à un traitement	0	2 (0,6)	2 (0,3)
Secondaire à un syndrome myélodysplasique	14 (3,9)	16 (4,5)	30 (4,2)
Donnée manquante	3 (0,8)	1 (0,3)	4 (0,6)
Ancienneté du diagnostic de la LAM, jours			
Moyenne (ET)	9,4 (77,3)	14,6 (174,3)	12,0 (134,5)
Classification FAB de la leucémie, n (% patients)			
LAM non différenciée (M0)	15 (4,2)	11 (3,1)	26 (3,6)
LAM sans maturation (M1)	80 (22,2)	85 (23,8)	165 (23,0)
LAM avec maturation (M2)	73 (20,3)	65 (18,2)	138 (19,2)
Leucémie myélomonocytaire aigüe (M4)	101 (28,1)	86 (24,1)	187 (26,1)
Leucémie monocytaire aigüe (M5)	67 (18,6)	79 (22,1)	146 (20,4)
Leucémie aigüe érythroblastique (M6)	1 (0,3)	3 (0,8)	4 (0,6)
Leucémie aigüe mégacaryoblastique (M7)	1 (0,3)	0	1 (0,1)
Autre	17 (4,7)	21 (5,9)	38 (5,3)
Donnée manquante	5 (1,4)	7 (2,0)	12 (1,7)
Envahissement extra-médullaire, n (% patients)			
Tout envahissement extra-médullaire	57 (15,8)	84 (23,5)	141 (19,7)
<i>Système nerveux central</i>	1 (0,3)	2 (0,6)	3 (0,4)
<i>Système nerveux périphérique</i>	1 (0,3)	0	1 (0,1)
<i>Hypertrophie gingivale</i>	38 (10,6)	49 (13,7)	87 (12,1)
<i>Masse médiastinale</i>	3 (0,8)	3 (0,8)	6 (0,8)
<i>Peau</i>	8 (2,2)	16 (4,5)	24 (3,3)
<i>Autre</i>	12 (3,3)	25 (7,0)	37 (5,2)
<i>Donnée manquante</i>	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Présence bâtonnet d'Auer, n (% patients)			
Non	220 (61,1)	228 (63,9)	448 (62,5)
Oui	100 (27,8)	102 (28,6)	202 (28,2)
Non évalué	22 (6,1)	19 (5,3)	41 (5,7)
Donnée manquante	18 (5,0)	8 (2,2)	26 (3,6)
Statut mutationnel FLT3, n (% patients)			

RATIFY	Midostaurine N=360	Placebo N=357	Total N=717
TKD	83 (23,1)	80 (22,4)	163 (22,7)
ITD*	276 (76,7)	274 (76,8)	550 (76,7)
ratio allélique <0,7	164 (45,6)	165 (46,2)	329 (45,9)
ratio allélique ≥0,7	112 (31,1)	109 (30,5)	221 (30,8)
Pas de mutation FLT3	1 (0,3)	3 (0,8)	4 (0,6)
Paramètres biologiques			
Moyenne (ET) :			
Hémoglobine, g/l	90,0 (19,0)	92,5 (17,3)	91,2 (18,2)
Nombre de leucocytes, 10 ⁹ /l	51,5 (52,9)	54,9 (57,5)	53,2 (55,2)
Nombre de plaquettes, 10 ⁹ /l	68,1 (69,0)	71,3 (63,8)	69,7 (66,4)

* Inclus les patients présentant à la fois TKD et ITD.

➤ Critère de jugement principal, survie globale :

A l'issu d'un suivi médian de 60,2 mois, 357 décès avaient été rapportés, dont 171 (47,5%) dans le groupe midostaurine et 186 (52,1%) dans le groupe placebo. Les patients du groupe midostaurine avaient un risque de décès réduit de 23% (HR=0,77, IC95% [0,63 ; 0,95] ; p=0,0078).

La comparaison des valeurs médianes de la survie globale (midostaurine: 75 mois, placebo: 26 mois) n'est pas informative puisque le plateau des courbes de Kaplan-Meier se situe autour de la médiane et par conséquent l'estimation de l'effet du traitement ne peut pas être retenue par cette mesure.

Figure 1 : Etude RATIFY – Courbe de Kaplan Meier sur le critère principal de survie globale

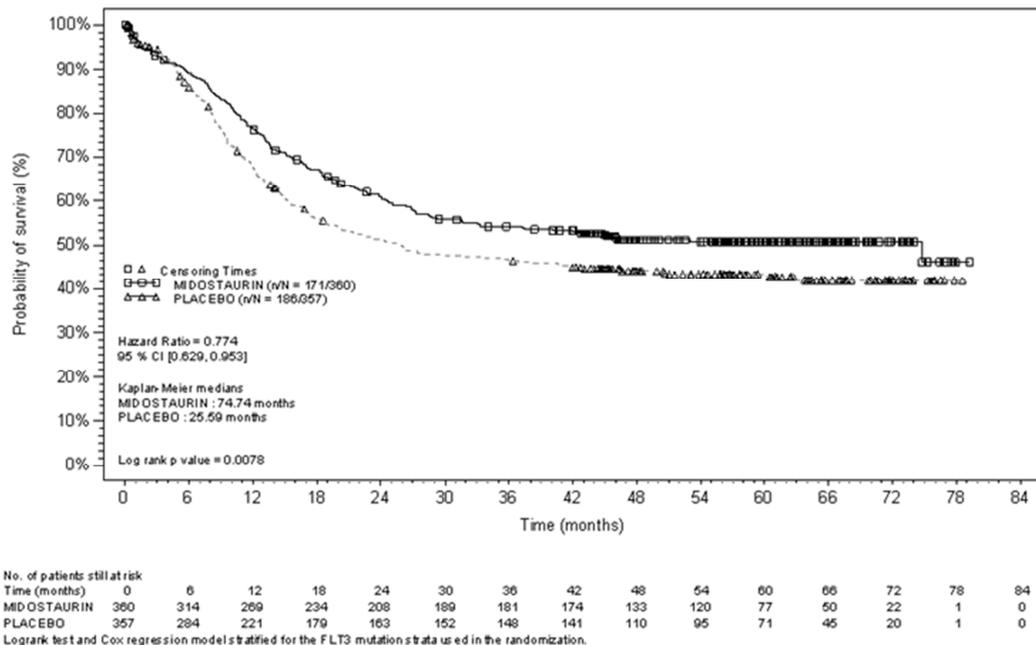


Tableau 2 : Etude RATIFY – Résultats sur le critère principal de survie globale

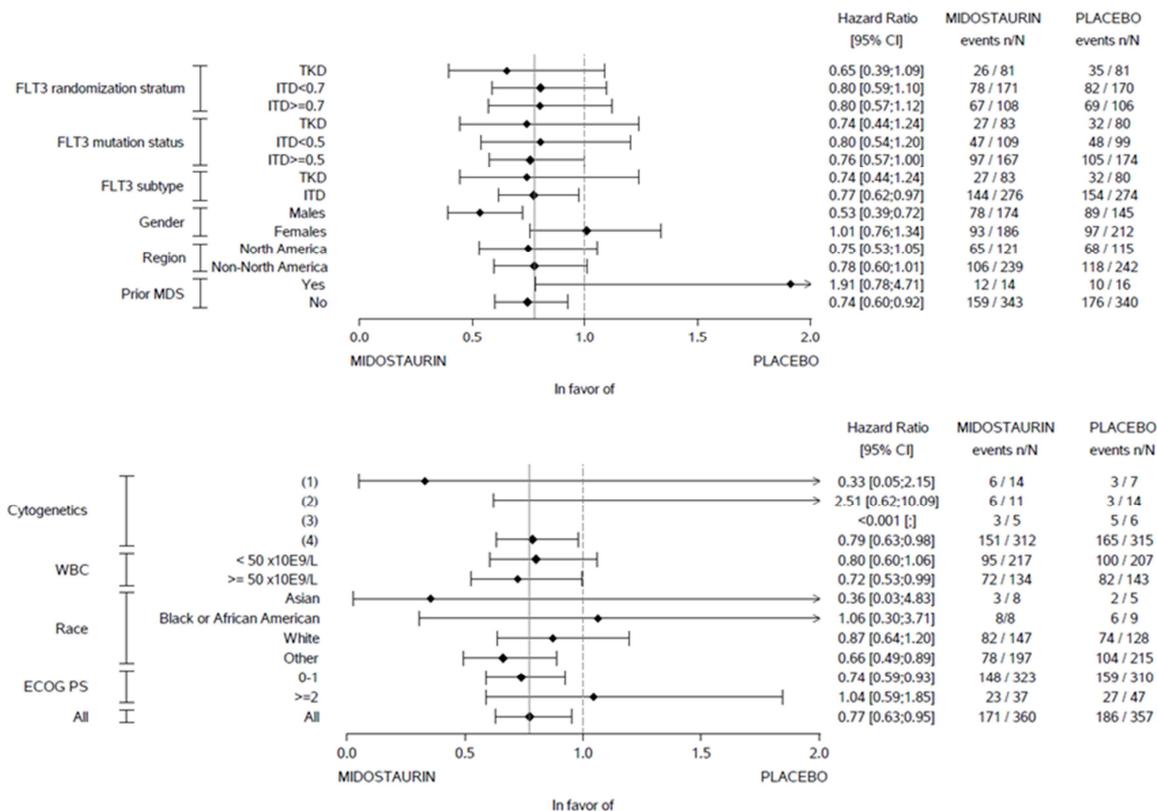
RATIFY	Midostaurine N=360	Placebo N=357
Nombre de patients censurés, n (%)	189 (52,5)	171 (47,9)
Nombre de décès, n (%)	171 (47,5)	186 (52,1)
HR [IC ₉₅] P	0,77 [0,63 ; 0,95] 0,0078	
Taux de survie globale, % [IC ₉₅] :		
à 1 an	76 [72 ; 81]	68 [62 ; 72]
à 3 ans	54 [49 ; 59]	47 [41 ; 52]
à 5 ans	51 [45 ; 56]	43 [38 ; 49]
Médiane de survie globale (mois) [IC ₉₅]	74,7 [31,5 ; NA]	25,6 [18,6 ; 42,9]

NA : Non Atteinte

Les résultats des analyses en sous-groupes (Figure 2) ont suggéré une survie globale cohérente avec celle observée dans l'analyse principale, avec un bénéfice en faveur du groupe midostaurine versus placebo dans la quasi-totalité des sous-populations à l'exception :

- des femmes (HR=1,01, IC_{95%} [0,76 ; 1,34]) ;
- de certains sous-groupes incluant très peu de patients, ce qui conduisait à des résultats non interprétables du fait des intervalles de confiance très étendus.

Figure 2 : Etude RATIFY – Analyses en sous-populations sur le critère principal de survie globale



Dotted line shows no effect point. Bold line shows overall treatment effect point (for all patients).
 CI = Confidence Interval. M = Midostaurin. P = Placebo.
 FLT3 mutation status in categories from the CRF FLT3 results form C-1744.
 NA = North America. NNA = Non-North America.
 Cytogenetics: (1) AML with t(8;21) (q22; q22) / (2) AML with inv(16) (p13; q22) or t(16; 16) (p13; q22) / (3) AML with 11q23 (MLL) abnormalities / (4) Other. WBC = WBC counts at baseline. ECOG PS = ECOG Performance Status.

➤ Résultats sur les critères de jugement secondaires :

↳ Survie sans événement

La médiane de survie sans événement ((analyse hiérarchisée) a été de 8,2 mois dans le groupe midostaurine versus 3,0 mois dans le groupe placebo (HR : 0,78, IC_{95%}, [0,66 à 0,93]).

↳ Proportion de patients ayant atteint une rémission complète (RC) 60 jours après l'instauration du traitement :

La proportion de patients ayant atteint une RC 60 jours après l'instauration du traitement a été similaire entre les deux groupes : 58,9% dans le groupe midostaurine versus 53,5% dans le groupe placebo (NS).

↳ Survie sans maladie

Au total, 223 événements de rechute ou de décès ont été observés parmi les 403 patients concernés, dont 109 (51,4%) dans le groupe midostaurine et 114 (59,7%) dans le groupe placebo. La médiane de survie sans maladie a été de 26,7 mois dans le groupe midostaurine versus 15,5 mois dans le groupe placebo (HR=0,71, IC_{95%} [0,55 ; 0,92]).

↳ Taux de greffe de CSH

Il n'a pas été observé de différence entre les groupes de traitement concernant le taux de greffe de CSH au cours de l'étude (59,4% versus 55,2%, NS).

Par ailleurs, le délai médian avant greffe de CSH après l'obtention de la première RC a été similaire entre les groupes midostaurine (129,5 jours) et placebo (130,0 jours).

Analyse avec censure des patients ayant reçu une greffe de CSH à la date de la greffe

- Survie globale :

Après censure des patients ayant reçu une greffe de CSH à la date de la greffe, 152 décès avaient été rapportés : 71 (19,7%) dans le groupe midostaurine versus 81 (22,7%) dans le groupe placebo. Il n'a pas été observé de différence entre la midostaurine et le placebo sur la réduction du risque de décès (HR=0,75, IC_{95%} [0,54 ; 1,03]). La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des 2 groupes.

- Survie sans événement

La survie sans événement après censure des patients à la date de la greffe de CSH a été de 8,3 mois dans le groupe midostaurine versus 2,8 mois avec une limite supérieure du HR à 0,98 (HR=0,81, IC_{95%} [0,68 ; 0,98]).

- Survie sans maladie

La survie sans maladie après censure des patients à la date de la greffe de CSH n'a pas différé entre les deux groupes : HR=0,76, IC_{95%} [0,55 ; 1,04].

Etude de phase II (CPKC412ADE02T)

L'efficacité et la tolérance de la midostaurine ont été évaluées chez les patients âgés de 60 à 70 ans dans une étude académique de phase II non comparative. La midostaurine a été administrée en association à une chimiothérapie intensive d'induction et de consolidation avec greffe allogénique de CSH et en traitement d'entretien en monothérapie chez les patients présentant une LAM avec mutation FLT3-ITD.

Après une phase de sélection, 145 patients ont débuté le premier cycle de la phase d'induction, 99 patients âgés de 60 ans ou moins et 46 patients âgés de plus de 60 ans.

Sur la base d'une analyse intérimaire, le taux de survie sans événement à 2 ans (critère de jugement principal) a été de 27,1% et la médiane de survie globale de 15,5 mois chez les patients âgés de plus de 60 ans (46 patients sur 145).

08.1 Qualité de vie

La qualité de vie n'a pas été étudiée dans l'étude pivot RATIFY.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Au cours de l'étude pivot (toutes phases confondues), la fréquence des arrêts de traitement suite à la survenue d'un événement indésirable (EI) tous grades confondus a été légèrement plus élevée dans le groupe midostaurine (8,3% [19/229 patients]) par rapport au groupe placebo (5,3% [12/226 patients]), ceci étant également retrouvé pour les arrêts de traitement suite à un EI de grades 3-4 (respectivement 6,1% [21/345 patients] vs 4,5% [15/335 patients]).

Durant la phase d'induction et de consolidation les dermatites exfoliatives (13,6% vs 7,8%) et les infections liées à un dispositif (16,2% vs 10,1%) de grades 3-4 ont été plus fréquentes dans le groupe midostaurine.

Tolérance spécifique

Plusieurs EI d'intérêt particulier ont été analysés. Il s'agit des EI pour lesquels il existe un intérêt clinique particulier en lien avec le traitement par midostaurine, à savoir les infections, les saignements, les insuffisances cardiaques, les prolongations de l'intervalle QT ainsi que les toxicités cutanée et pulmonaire (Tableau 3).

Tableau 3 : Etude RATIFY - Résultats de tolérance sur les EI d'intérêt

RATIFY	Centres non Nord-Américains n=455		Tous centres n=680	
	Midostaurine n=229	Placebo n=226	Midostaurine n=345	Placebo n=335
Infections, n patients (%)				
Tout grade	160 (69,9)	156 (69,0)	ND	ND
Grade 3-4	114 (49,8)	114 (50,4)	187 (54,2)	176 (52,5)
Suspectées d'être reliées au traitement	69 (30, 1)	68 (30,1)	ND	ND
EIG	63 (27,5)	58 (25,7)	ND	ND
Conduisant à l'arrêt du traitement	1 (0,4)	2 (0,9)	2 (0,6)	2 (0,6)
Saignements, n patients (%)				
Tout grade	135 (59,0)	130 (57,5)	ND	ND
Grade 3-4	21 (9,2)	18 (8,0)	41 (11,9)	33 (9,9)
Suspectés d'être reliés au traitement	48 (21,0)	38 (16,8)	ND	ND
EIG	7 (3,1)	12 (5,3)	ND	ND
Conduisant à l'arrêt du traitement	1 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,9)	1 (0,3)
Insuffisance cardiaque, n patients (%)				
Tout grade	3 (1,3)	3 (1,3)	ND	ND
Grade 3-4	1 (0,4)	2 (0,9)	3 (0,9)	3 (0,9)
Suspectée d'être reliée au traitement	1 (0,4)	0	ND	ND
EIG	0	2 (0,9)	ND	ND
Conduisant à l'arrêt du traitement	ND	ND	ND	ND
Prolongation de l'intervalle QT, n patients (%)				
Tout grade	55 (24,0)	48 (21,2)	ND	ND
Grade 3-4	24 (10,5)	18 (8,0)	34 (9,9)	30 (9,0)
Suspectée d'être reliée au traitement	39 (17,0)	32 (14,2)	ND	ND
EIG	4 (1,7)	7 (3,1)	ND	ND
Conduisant à l'arrêt du traitement	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,3)	1 (0,3)

RATIFY	Centres non Nord-Américains n=455		Tous centres n=680	
	Midostaurine n=229	Placebo n=226	Midostaurine n=345	Placebo n=335
Toxicité cutanée, n patients (%)				
Tout grade	158 (68,1)	153 (67,7)	ND	ND
Grade 3-4	39 (17,0)	21 (9,3)	61 (17,7)	37 (11,0)
Suspectée d'être reliée au traitement	72 (31,4)	70 (31,0)	ND	ND
EIG	10 (4,4)	7 (3,1)	ND	ND
Conduisant à l'arrêt du traitement	3 (1,3)	0	4 (1,2)	0
Pneumopathies interstitielles, n patients (%)				
Tout grade	31 (13,5)	32 (14,2)	ND	ND
Grade 3-4	17 (7,4)	16 (7,1)	25 (7,2)	24 (7,2)
Suspectées d'être reliées au traitement	7 (3,1)	15 (6,6)	ND	ND
EIG	14 (6,1)	13 (5,8)	ND	ND
Conduisant à l'arrêt du traitement	0	2 (0,9)	0	3 (0,9)

Infections

La fréquence des infections (tout grade et de grades 3-4) a été similaire entre les groupes midostaurine et placebo (tout grade : 69,9% et 69,0% et grades 3-4 : 54,2% et 52,5%) et 30,1% des patients de chaque groupe ont présenté un EI d'infection jugé relié au traitement.

Environ un quart des patients de chaque groupe ont présenté une infection grave, et seuls 4 patients (2 dans chaque groupe) ont arrêté le traitement suite à cet événement.

Au cours de la phase d'entretien, les infections de grade 3-4 (9,2% vs 3,5%) et les infections graves (7,1% vs 1,8%) étaient plus fréquentes dans le groupe midostaurine par rapport au groupe placebo, bien que les infections de tout grade soient moins fréquentes avec la midostaurine (47,6% vs 57,1%) lors de cette phase.

Saignements

La fréquence des saignements (tout grade et de grades 3-4) a été similaire entre les groupes midostaurine et placebo (tout grade : 59,0% et 57,5% et grades 3-4 : 11,9% et 9,9%). Respectivement 21,0% et 16,8% des patients des groupes midostaurine et placebo ont présenté un saignement jugé relié au traitement.

Ces événements ont été graves pour 3,1% versus 5,3% des patients et avaient conduit à l'arrêt du traitement chez 4 patients (3 patients du groupe midostaurine et 1 patient du groupe placebo).

Au cours de la phase d'entretien, les saignements étaient peu fréquents (6,0% vs 10,7%).

Insuffisance cardiaque

Les insuffisances cardiaques ont été peu fréquentes avec moins de 2% des patients concernés (3 patients (1,3%) dans chaque groupe). L'EI a été jugé relié au traitement pour 1 patient du groupe midostaurine.

Seuls 2 patients du groupe placebo ont présenté une insuffisance cardiaque grave. Aucun de ces événements n'a conduit à l'arrêt du traitement et aucun n'a eu lieu au cours de la phase d'entretien.

Prolongation de l'intervalle QT

Une prolongation de l'intervalle QT a été rapportée chez 24,0% et 21,2% des patients respectivement des groupes midostaurine et placebo. Ces événements ont été jugés reliés au traitement chez 17,0% vs 14,2% des patients. Ils étaient peu souvent graves (1,7% versus 3,1%) et ont conduit à l'arrêt du traitement chez seulement 2 patients (1 dans chaque groupe).

Au cours de la phase d'entretien, la fréquence des prolongations de l'intervalle QT (tout grade [11,9% vs 5,4%] et de grades 3-4 [3,3% vs 1,2%]) et de ces événements jugés reliés au traitement (10,7% vs 3,6%) a été plus élevée dans le groupe midostaurine par rapport au groupe placebo.

Aucun événement de torsade de pointe ou de mort subite n'a été rapporté dans le groupe midostaurine.

Toxicité cutanée

Environ deux tiers des patients ont présenté une toxicité cutanée (tout grade : 68,1% et 67,7% et grades 3-4 : 17,7% et 11,0%), sans différence entre les groupes de traitement, ceux-ci étant essentiellement représentés par des dermatites exfoliatives (61,6% vs 60,6%). Les EI cutanés de grades 3-4 ont été plus fréquents dans le groupe midostaurine au cours de la phase d'induction (14,8% vs 9,1%), ce qui n'était pas retrouvé dans les phases de consolidation (4,0% vs 3,4%) ni d'entretien (0,8% vs 0%). Environ 31% des patients de chaque groupe ont présenté un EI cutané jugé relié au traitement.

De façon générale ces EI étaient peu fréquemment graves (4,4% vs 3,1% des patients avec un EIG) et n'ont conduit que rarement à l'arrêt du traitement (4 patients dans le groupe midostaurine). Au cours de la phase d'entretien, les EI cutanés ont été moins fréquents dans le groupe midostaurine (11,9% vs 19,6%) avec 1 seul EI de grades 3-4 dans le groupe midostaurine et aucun EIG.

Toxicité pulmonaire

La fréquence des EI pulmonaires de grades 3-4 a été similaire entre les groupes (7,2% dans chaque groupe). Par ailleurs, seuls 3 patients du groupe placebo ont arrêté le traitement suite à un EI de ce type.

08.3 Données d'utilisation

A la date du 11 août 2017 dans le cadre du dernier rapport soumis aux autorités, 32 ATU nominatives ont été délivrées par l'ANSM pour des patients atteints d'une LAM avec mutation FLT3 (nouvellement diagnostiquée ou en rechute). A la date du 8 janvier 2018, 22 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte.

08.4 Résumé & discussion

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance de la midostaurine à celle d'un placebo, utilisés en phase d'induction (en association à la daunorubicine et à la cytarabine), en phase de consolidation (en association à la cytarabine à haute dose) et en phase d'entretien (en monothérapie) chez des patients adultes âgés de moins de 60 ans présentant une leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3.

Un total de 717 patients a été randomisé (360 patients dans le groupe midostaurine, 357 patients dans le groupe placebo).

L'âge médian des patients était de 47 ans (compris entre 18 et 60 ans), une majorité de ces patients avaient un statut de performance ECOG de 0 ou 1 (88,3%), et la plupart des patients avaient une LAM de novo (95%).

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie globale. A l'issue d'un suivi médian de 60,2 mois, 357 décès avaient été rapportés, dont 171 (47,5%) dans le groupe midostaurine et 186 (52,1%) dans le groupe placebo. Les patients du groupe midostaurine avaient un risque de décès réduit de 23% (HR=0,77, IC_{95%} [0,63 ; 0,95] ; p=0,0078).

La comparaison des valeurs médianes de la survie globale (midostaurine: 75 mois, placebo: 26 mois) n'est pas informative compte tenu de l'observation d'un plateau des courbes de Kaplan-Meier se situant autour de la médiane et par conséquent l'estimation de l'effet du traitement ne peut pas être retenue par cette mesure.

La médiane de survie sans événement (critère secondaire hiérarchisé) a été de 8,2 mois dans le groupe midostaurine versus 3,0 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 5,2 mois (HR : 0,78, IC_{95%}, [0,66 à 0,93]).

La proportion de patients ayant atteint une rémission complète (RC) 60 jours après l'instauration du traitement a été similaire entre les deux groupes : 58,9% dans le groupe midostaurine versus 53,5% dans le groupe placebo (NS).

La médiane de survie sans maladie a été de 26,7 mois dans le groupe midostaurine versus 15,5 mois dans le groupe placebo (HR=0,71, IC_{95%} [0,55 ; 0,92]).

Il n'a pas été observé de différence entre les groupes de traitement concernant le taux de greffe de CSH au cours de l'étude (59,4% versus 55,2%, NS).

Par ailleurs, après censure des patients ayant reçu une greffe de CSH à la date de la greffe, aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes sur la survie globale (HR=0,75, IC_{95%} [0,54 ; 1,03]).

Les principaux EI ont été cutanés (de grades 3-4 plus fréquents dans le groupe midostaurine au cours de la phase d'induction : 14,8% versus 9,1%) et cardiaques (allongement du QT jugés reliés au traitement lors de la phase d'entretien dans 10,7% des cas sous midostaurine et 3,6% des cas sous placebo).

Compte tenu :

- des données d'efficacité et de tolérance fondées sur l'étude pivot RATIFY qui a démontré une réduction du risque de décès par rapport avec une stratégie thérapeutique par RYDAPT versus une stratégie thérapeutique sans RYDAPT (avec placebo) de 23% (HR=0,77, IC_{95%} [0,63 ; 0,95],
- l'âge jeune des patients inclus dont la médiane était de 47 ans (avec un maximum de 60 ans, conformément aux critères d'inclusion de l'étude) alors que la médiane d'âge de survenue de cette maladie est de 71 ans en France¹⁰, soulevant ainsi, un problème de transposabilité des résultats à la population de patients vue en pratique clinique⁷,
- l'absence d'effet démontré sur la proportion de patients à conduire à la greffe de CSH (seul traitement curatif à ce jour),
- l'impossibilité de distinguer l'apport du médicament en phase d'entretien, chez les patients non allogreffés en l'absence de randomisation avant son instauration,
- l'absence d'impact démontré sur l'amélioration de la qualité de vie,

RYDAPT apporte une réponse partielle au besoin de santé médical mal couvert identifié.

⁷ Les données concernant des patients de plus de 60 ans sont limitées et issues d'un sous-groupe (n=46) d'une étude non comparative et sont mentionnées dans ce document.

08.5 Programme d'études

8.5.1 Plan de gestion des risques (PGR)

Le PGR (v1.5 du 20 juillet 2017) prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés, potentiels et les informations manquantes, à travers :

- le plan de pharmacovigilance, qui analyse les données cumulées de sécurité pour les événements d'intérêt spécifique,
- et les activités de minimisation des risques (information spécifique dans le RCP et la notice patient) dont le tableau 4 synthétise, pour chaque risque, les différentes actions mises en place dans le cadre du PGR européen.

Au total, 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.

Tableau 4 : Actions mises en place dans le cadre du PGR (v1.5 du 20 juillet 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

De plus dans le PGR, il est rappelé qu'à la demande de l'EMA le laboratoire prévoit 3 PAES (Post-Autorisation Efficacy Study – cf. tableau ci-dessous) qui fourniront également des informations complémentaires, notamment chez les patients atteints de LAM âgés de plus de 60 ans.

8.5.2 Etudes et développements en cours et à venir

Nom de l'étude	Type d'étude	Description	Disponibilité du rapport final
Etude support CPKC412ADE02T Phase II réalisée par l'Université allemande d'Ulm Etude Multicentrique non comparative	Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) chez les patients âgés	Efficacité de la midostaurine chez les patients âgés de 18 à 70 ans présentant une LAM avec mutation FLT3-ITD, en association à une chimiothérapie intensive d'induction et de consolidation, incluant l'allogreffe de CHS, et en traitement d'entretien	Septembre 2021
Etude CPKC412A2408 Phase IIIB européenne prospective, multicentrique, non comparative	Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) chez les patients âgés	Efficacité de la midostaurine en association avec une chimiothérapie standard d'induction et de consolidation, suivie par un traitement par midostaurine en monothérapie pendant 12 mois, chez les patients adultes (≥ 18 ans) présentant une LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3	Décembre 2022
Etude CPKC412E2301 Phase III internationale prospective, multicentrique, randomisée, comparative versus placebo	Etude d'efficacité dans une nouvelle indication (LAM sans mutation FLT3) + Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) chez les patients âgés	Efficacité de la midostaurine en association avec une chimiothérapie d'induction et de consolidation, suivie par un traitement par midostaurine en monothérapie pendant 12 mois, chez les patients adultes (≥ 18 ans) présentant une LAM nouvellement diagnostiquée, sans mutation du gène FLT3	Juin 2023

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{8, 9}

La prise en charge thérapeutique prend en compte l'état général du patient, la présence de mutations géniques (FLT3, NPM1 et CEBPA) ainsi que les comorbidités.

Chez les patients éligibles à un traitement intensif, la chimiothérapie d'induction standard doit être débutée rapidement et repose sur le protocole 3+7, utilisant une anthracycline et la cytarabine en administration continue pendant 7 jours.

L'instauration d'une phase de consolidation par la cytarabine seule est justifiée pour les patients ayant atteint une rémission clinique et hématologique lors de la phase d'induction :

➤ Patients jeunes (18-60/65 ans) :

- risque génétique favorable : protocole IDAC (cytarabine à dose intermédiaire) pour 2 à 4 cycles ;
- risque génétique intermédiaire : allogreffe de CSH ou protocole IDAC pour 2 à 4 cycles, ou chimiothérapie à haute dose et greffe autologue de CSH,
- risque génétique défavorable : allogreffe de CSH.

Bien que les nouvelles recommandations européennes de l'ELN publiées en 2017 indiquent la cytarabine à dose intermédiaire en phase de consolidation la cytarabine à haute dose est jusqu'à présent utilisée en pratique dans les centres français sur la base d'une étude comparant les doses de cytarabine chez les patients en RC post-induction. Les recommandations américaines du

⁸ Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017 ;129(4):424-47.

⁹ Fey MF, Buske C; ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24:138-43

NCCN publiées en 2017 préconisent ce schéma posologique et positionne la cytarabine à dose intermédiaire comme une alternative pour les patients avec un risque intermédiaire. En effet, bien qu'il n'y ait pas de preuve de la supériorité de la cytarabine à haute dose par rapport à la cytarabine à dose intermédiaire, certaines études suggèrent que la cytarabine à haute dose permet de réduire le risque de rechute.

➤ Patients âgés (>60/65 ans) :

- risque génétique favorable : protocole IDAC pour 2 à 3 cycles,
- risque génétique intermédiaire ou défavorable : considérer une allogreffe de CSH chez les patients avec un faible score « *HCT Comorbidity index* ». Pour les autres patients, des traitements expérimentaux peuvent être utilisés dans le cadre d'essais cliniques.

A noter qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de phase d'entretien validée dans les recommandations européennes de bonne pratique.

Les recommandations américaines 2017 du NCCN ont intégré l'utilisation de la midostaurine en ajout à la chimiothérapie comme une option thérapeutique en phases d'induction et de consolidation chez les patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3, quel que soit l'âge des patients.

Place de RYDAPT 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.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les leucémies aigües myéloïdes (LAM) regroupent différentes hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux et une altération de l'hématopoïèse normale. Il s'agit d'une maladie qui engage le pronostic vital ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative ;
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses représentées par la chimiothérapie à base de cytotoxiques ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert,
- l'impact modéré attendu de l'ajout de RYDAPT à la chimiothérapie en termes de morbi-mortalité,
- l'absence de donnée sur la qualité de vie,
- de la transposabilité non garantie du fait des caractéristiques des patients inclus dans l'étude pivot avec notamment un âge plus jeune que celui observé en pratique clinique (médiane d'âge de 47 ans dans l'étude alors que la médiane d'âge pour cette pathologie est de 71 ans),
- 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 important dans l'indication « 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 »

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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 (ASMR IV) par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule et sans phase d'entretien.

010.3 Population cible

La population cible de RYDAPT correspond aux patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3.

Le laboratoire a fourni une estimation du nombre des patients atteints de LAM éligibles à une chimiothérapie standard d'induction ou de consolidation basée sur les données extraites du PMSI entre 2014 et 2016. L'hypothèse retenue d'identification des patients nouvellement diagnostiqués de LAM à partir du premier séjour hospitalier du patient, avec un recul de 5 ans, et sans connaissance de l'état du patient en sortie d'hospitalisation, surestime le nombre de patients avec une LAM éligibles à une chimiothérapie standard d'induction ou de consolidation.

Aussi compte tenu des limites de cette approche et des incertitudes sur la méthode d'identification des séjours hospitaliers utilisée dans cette étude ad hoc, cette estimation n'a pas été retenue.

Cette population a donc été approchée par les données d'incidence de LAM de 2012 issues du rapport de l'INVS¹⁰ et ce malgré les réserves sur l'approche d'extrapolation à la population française de données anciennes, provenant des registres Francim.

Ainsi en considérant une incidence de LAM de 2 791 patients avec un pourcentage de mutation du gène FLT3 notée dans environ 30% des cas, la population cible de RYDAPT dans cette indication est estimée à 837 patients par an.

La population cible de RYDAPT dans cette indication est d'environ 850 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à 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 « 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 » et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Taux de remboursement proposé : 100%

¹⁰ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012>