

3.2. Résumé en français

Titre	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 [Etude ACHARY]
Comité scientifique	Le comité scientifique était composé de : - Pr. Olivier Hermine, Hématologue, Centre de référence des Mastocytoses (CEREMAST), Hôpital Necker - Dr Julien Rossignol, Hématologue, Institut Gustave Roussy et médecin référent au Centre de référence des Mastocytoses (CEREMAST), Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
Type d'étude	Cette étude est une étude observationnelle descriptive, longitudinale, rétrospective réalisée à partir des bases de données secondaires du Système National des Données de Santé (SNDS) et plus particulièrement les bases de données médico-administratives françaises de l'assurance maladie (SNIIRAM) chez les patients adultes traités par Rydapt® (midostaurine) pour la prise en charge d'une mastocytose systémique (MS) entre le 01 janvier 2012 et le 30 septembre 2018. Les patients ont été inclus à partir de la première date de délivrance de Rydapt® (date index) survenant sur cette période d'inclusion et ont été suivis jusqu'à la date de fin de suivi (31 décembre 2018) ou jusqu'à leur décès s'il survenait avant. Une extraction des données depuis 2006 a été demandée afin de disposer d'un historique de 6 ans pour chaque patient inclus pour identifier le sous-type de MS, les antécédents de traitements et l'historique de la maladie.
Contexte de l'étude, recherche ou évaluation	Les mastocytoses représentent un groupe hétérogène de maladies rares liées à la prolifération et à l'accumulation anormale de mastocytes. On utilise le terme de MS en cas d'infiltration mastocytaire extra-cutanée significative d'un ou plusieurs organes ou tissus ; la moelle osseuse étant le tissu extra-cutané le plus souvent atteint. On distingue 5 sous-types de MS selon la classification OMS 2016 : la mastocytose systémique indolente (MSI), la mastocytose systémique latente (MSL), la mastocytose systémique agressive (MSA), la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne (MS-AHM) et la Leucémie à mastocytes (LM). A ce jour, Rydapt® midostaurine est le seul traitement disposant d'une AMM (depuis le 18 septembre 2017) dans les 3 formes agressives de MS (MSA, MS-AHM, LM). Avant l'AMM, une Autorisation temporaire d'Utilisation (ATU) était possible dans la MS depuis 17 mai 2011. Compte tenu des données cliniques portant sur un faible effectif de patients et du peu de données cliniques à court et à long terme sur l'utilisation de Rydapt®, la Commission de la Transparence de la HAS (avis du 27 juin 2018) a souhaité être destinataire, dans un délai de deux ans, de données supplémentaires permettant de décrire notamment l'usage du médicament (caractéristiques des patients, historique des traitements et durée de traitement), sa tolérance et son efficacité du traitement. En réponse à la demande de la HAS, le laboratoire Novartis a proposé de mettre en place une étude de cohorte sur données historiques à partir des bases

	de données du SNDS. De ce fait une demande d'accès à la base native du SNIIRAM a été effectuée.
Objectifs	L'objectif principal de cette étude était de décrire les caractéristiques des patients traités par Rydapt® (midostaurine) entre 2012 et 2018. Sur la période d'étude de 2012 à 2018, les objectifs secondaires étaient les suivants : - Décrire les antécédents de traitement des patients traités par Rydapt® - Estimer les durées de traitement des patients traités par Rydapt® - Décrire les événements indésirables des patients traités par Rydapt® - Estimer la survie globale des patients traités par Rydapt®
Méthodologie	La population d'étude concerne tous les adultes présentant une MS et ayant bénéficié d'au moins un remboursement de Rydapt® identifié dans la base de données du SNIIRAM entre le 01 janvier 2012 et le 30 septembre 2018. Les patients sans identifiant unique au sein du SNIIRAM (jumeaux, naissances multiples, identifiants fictifs) et présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) sans MS associée ont été exclus. Variables Les critères de jugement principal comprennent les caractéristiques des patients : âge, sexe, CMU-c, indice de défaveur social (IDS), les comorbidités d'intérêt, le statut de l'Affection de Longue Durée (ALD) relatif à la MS, la typologie des centres hospitaliers à l'inclusion des patients et les sous-types de MS. Les critères de jugements secondaires comprennent les antécédents de traitement, la durée de traitement par Rydapt®, les événements indésirables graves et la survie globale des patients traités par Rydapt®. Source des données L'étude a été réalisée à partir des bases de données médico-administratives françaises du SNIIRAM. Les données sont des données individuelles utilisées pour la facturation et le remboursement de la consommation de soins ambulatoires (DCIR) liées à la base de données nationale hospitalière (PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) via un identifiant anonyme unique attribué à chaque individu, le numéro de sécurité sociale (NIR). Taille de l'échantillon Les objectifs de l'étude étaient principalement descriptifs. Le SNIIRAM capture tous les remboursements de soins effectués en ville et à l'hôpital, à la fois dans les hôpitaux public et privés, en France. Par conséquent, aucun calcul de puissance / taille de l'échantillon n'était nécessaire. Tous les patients éligibles ont été inclus dans l'étude. Analyses des données Les analyses statistiques réalisées pour cette étude étaient principalement descriptives. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne, écart-type, médiane et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence absolue et de pourcentage par modalité. Tous les intervalles de confiance sont présentés à 95% de manière bilatérale. La survie globale a été étudiée par une analyse de Kaplan-Meier afin d'estimer la survie moyenne des patients traités par Rydapt®. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS (version 9.4).

Déroulement de l'étude	Les données de cette étude ont été extraites des bases de données françaises du SNDS par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM). La validité des données extraites est assurée par la CNAM. Les données du SNDS ont été mises à la disposition de l'équipe projet HEVA sur le portail d'accès du SNDS via un espace projet dédié.
Principaux résultats	Une cohorte de 81 patients traités par Rydapt® entre le 1^{er} janvier 2013 et le 30 septembre 2018 pour une MS a été constituée à partir des données françaises du SNIIRAM. Parmi ces patients, 37 patients (45.7%) présentaient une MSA, 31 patients (38.3%) présentaient une MS-AHM et 4 patients (4.9%) présentaient une LM. Le sous-type de MS n'a pas pu être identifié pour 9 patients. Objectif principal: caractéristiques des patients A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 63.4 ans (+/- 14.2 ans) et étaient principalement des hommes (64.2% d'hommes). Seulement 11 patients bénéficiaient d'une ALD pour leur MS à l'inclusion. L'ancienneté de la maladie était en moyenne de 35.5 mois (+/- 39.6 mois), avec une médiane à 23.1 mois. Les patients LM étaient plus âgés avec un âge moyen de 69.8 ans (4 patients). Les patients MSA avaient un âge moyen de 64.8 ans et les patients MS-AHM un âge moyen de 61.8 ans. Les patients MSA présentaient la pathologie depuis plus longtemps (51.2 mois en moyenne), que les patients MS-AHM (19.4 mois en moyenne) et que les patients LM (2.0 mois en moyenne). A l'inclusion, 39.5% des patients présentaient une hémopathie associée, 33.3% une ostéoporose, 22.2% une pathologie hépatique, 21% un cancer (actif ou ancien), 21% une cardiopathie, 17 % un diabète et 15% un antécédent de fracture. Aucun patient ne présentait une insuffisance rénale terminale. Pour la majorité des patients (80.3%) au moins un signe C avait pu être retrouvé à partir des hospitalisations des patients au cours des 6 années précédant la date index. Le signe C le plus fréquemment retrouvé était la présence d'une tumeur maligne à mastocytes (53.1%), suivi des cytopénies (43.2%), des troubles digestifs (34.6%), des atteintes spléniques (24.7%), des atteintes hépatiques (22.2%), des tumeurs malignes secondaires des os (6.2%) et des leucémies à mastocytes (3.7%). Objectifs secondaires 1. Antécédents de traitements Seulement 21 patients (25.9%) étaient déjà traités avant leur inclusion dans l'étude : 8 patients (9.9%) avaient reçu de la cladribine, 7 patients (8.6%) avaient reçu une chimiothérapie, 6 patients (7.4%) de l'interféron alpha, 3 patients un inhibiteur de la tyrosine kinase et 1 patient un traitement immunosupresseur. Il n'y avait pas de différence notable en fonction du sous-type de MS. 2. Durée de traitement La durée de traitement par Rydapt® était en moyenne de 8.3 mois et elle variait légèrement en fonction du sous-type de MS. Les patients MSA avaient une durée de traitement par Rydapt® plus longue (8.1 mois) que les patients MS-AHM (6 mois) et que les patients LM (2.6 mois), sans différence statistiquement significative. Ces

	tendances sont en faveur d'une meilleure durée de réponse pour les patients MSA par rapport aux MS-AHM et LM traités par Rydapt®. 3. Evènements indésirables -arrêt de traitement Parmi les patients de l'étude ayant été hospitalisés pendant leur traitement par Rydapt®, 6 patients (7.4%) avaient eu une pneumonie, 2 patients (2.5%) une dyspnée ou un épanchement pleural, 2 patients (2.5%) des nausées, vomissements ou diarrhées et 2 patients un sepsis. Environ 1/3 des patients (28 patients) n'ont jamais arrêté Rydapt® sur la période d'étude et étaient toujours vivants et traités au 31 décembre 2018. Parmi les patients ayant arrêté Rydapt® (53 patients) : 25 patients sont décédés (13 dans les 3 mois après la dernière délivrance et 12 plus de 3 mois après la dernière délivrance), 8 patients ont changé de traitement (6 dans les 3 mois après la dernière délivrance et 2 plus de 3 mois après la dernière délivrance), 13 patients n'ont pas repris de traitement de la MS (Rydapt® ou un autre traitement) au 31 décembre 2018 et 7 patients ont repris Rydapt® dans un délai médian de 5.7 mois. 4. Survie globale La survie moyenne des patients (depuis la date d'inclusion dans l'étude) était de 10.2 mois. La médiane de survie n'était pas atteinte. La survie variait en fonction du sous-type de MS, les patients MS-AHM ayant une survie moyenne plus élevée (9.6 mois) que les patients MSA (7.2 mois) ou que les patients LM (6.0 mois) ; sans différence statistiquement significative. La survie moyenne des patients (depuis la date de diagnostic de la MS) était de 43.1 mois. La médiane de survie n'était pas atteinte. La survie variait en fonction du sous-type de MS, les patients MSA ayant une survie moyenne plus élevée (50 mois) que les patients MS-AHM (30.5 mois) ou que les patients LM (9.5 mois) ; cette différence était statistiquement significative.
Discussion	Les principaux atouts de cette étude sont tout d'abord que le SNIIRAM couvre presque la totalité de la population vivant en France, rendant ainsi les résultats généralisables à l'ensemble de la population française. Cette étude a ainsi permis d'étudier pour la première fois une cohorte de patients français traités par Rydapt® pour une MS en vie réelle. Cette étude exploite deux bases de données exhaustives complémentaires (DCIR et PMSI) rassemblées dans le SNIIRAM et dont les informations sont collectées de manière prospective et indépendante. De ce fait, les bases couvrent presque intégralement la population et les données sont récoltées à des fins de remboursement et non spécialement pour cette étude. D'autre part, il n'y a pas de risque d'erreur dans le classement des évènements. Enfin, le SNIIRAM permet d'obtenir le statut vital des patients affiliés au Régime Général. Cette étude a mis en évidence une remontée seulement partielle des données des ATU dans le SNIIRAM avant 2016. De ce fait, un biais de sélection des patients longs répondeurs est possible qui se manifeste par une sur-représentation des patients MSA (longs répondeurs) et une sous-représentation des patients MS-AHM (présentant un moins bon pronostic) par rapport aux données disponibles dans la littérature. Il n'est pas non plus possible de connaître avec certitude si les patients sont des initiateurs de Rydapt® au moment de leur inclusion dans l'étude ou si les patients avaient été précédemment traités par Rydapt® dans le cadre d'une ATU.

	mais que cette information ne remonte pas dans le SNIIRAM.. En conséquence, une sous-estimation des durées de traitement et de la survie sous traitement n'est pas à exclure. Une analyse de survie à partir du diagnostic de la pathologie a été ajoutée pour aider à l'interprétation des résultats.
Conclusion	Les données de cette étude ont permis de décrire pour la première fois une cohorte de patients français traités par Rydapt® pour une MS en vie réelle. Les caractéristiques des patients, leur prise en charge et les données de survie et de tolérance (arrêt de traitement) sont conformes aux résultats disponibles dans le cadre de l'ATU et des essais cliniques.