

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 avril 2014

CERUBIDINE 20 mg, poudre pour solution pour perfusion
B/10 flacons (CIP : 34009 550 480 5 3)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	daunorubicine
Code ATC (2013)	L01DB02 (anthracyclines et apparentés-daunorubicine)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	Chez l'enfant, dans le cadre de polychimiothérapies : - Leucémie Aiguë Lymphoïde. - Leucémie Aiguë Myéloïde. »

SMR	Le service médical rendu par CERUBIDINE 20 mg est important, dans le cadre de polychimiothérapies, dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique et de la leucémie aiguë myéloblastique de l'enfant
ASMR	La CERUBIDINE 20 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques de l'enfant.
Place dans la stratégie thérapeutique	Le traitement par la daunorubicine (CERUBIDINE) dans la population pédiatrique s'inscrit principalement dans le cadre du traitement d'induction et d'intensification/consolidation de la leucémie aiguë lymphoblastique et de la leucémie aiguë myéloblastique.
Population cible	La population cible pour cette indication peut être estimée à 500 patients.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	04/12/1997 (procédure nationale) ; Dernier rectificatif le 23/11/2011 (extension d'indication)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01D Antibiotiques cytotoxiques et apparentés L01DB Anthracyclines et apparentés L01DB02 Daunorubicine

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de l'extension d'indication de CERUBIDINE 20 mg dans la prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique et de la leucémie aiguë myéloblastique de l'enfant. Cette extension d'indication intervient dans le cadre d'une procédure européenne d'harmonisation des RCP dans son utilisation en pédiatrie.

L'utilisation de la daunorubicine en association à une polychimiothérapies dans le traitement de la leucémie aiguë est décrite dans la littérature depuis la fin des années soixante-dix et fait partie de la pratique clinique actuelle.

La CERUBIDINE est inscrite sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités depuis le 31/07/1986. La Commission a considéré, le 2 février 2005, que le service médical rendu de cette spécialité était important dans les indications AMM de l'adulte.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- «- Leucémies aiguës.
- Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë.
- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.

Chez l'enfant, dans le cadre de polychimiothérapies :

- **Leucémie Aiguë Lymphoïde (LAL).**
- **Leucémie aiguë myéloïde (LAM).** »

04 POSOLOGIE

« Population pédiatrique :

La posologie est habituellement calculée en fonction de la surface corporelle et ajustée si besoin, selon la réponse clinique et le statut hématologique des patients. Les protocoles spécifiques et recommandations en cours doivent être consultés pour les traitements et associations recommandées.

Les cures peuvent être espacées de 1 à 6 semaines.

Chez les enfants de plus de 2 ans : Le risque de cardiotoxicité apparaît à partir de la dose cumulée de 300 mg/m².

Chez les enfants de moins de 2 ans (ou dont la surface corporelle est inférieure à 0.5 m²), la dose cumulée maximale est de 10 mg/kg. »

« Aucune étude contrôlée sur la population pédiatrique n'a été conduite »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les leucémies aiguës sont un groupe hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes ou lymphoïdes et par une altération de l'hématopoïèse. Elles constituent une urgence vitale à la fois diagnostique et thérapeutique.

Les leucémies aiguës sont les plus fréquentes maladies malignes de l'enfant avant l'âge de 15 ans¹. Les leucémies aiguës lymphoblastiques représentent plus de trois quarts des leucémies aiguës de l'enfant avec un pic d'incidence entre 1 et 4 ans. Les leucémies aiguës myéloblastiques sont des maladies graves mais plus rares chez l'enfant.

La prise en charge thérapeutique doit être mise en oeuvre rapidement avec une polychimiothérapie (induction, consolidation, intensification, entretien) et des soins de supports qui permettent d'intensifier la chimiothérapie. Dans certains cas, une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peut être envisagée.

¹ INSERM. Estimations de l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant en France, 2000-2004. [Consulté le 13/03/2014]. Disponible à l'adresse : <http://www.u754.idf.inserm.fr/page.asp?page=4627>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ADRIPLASTINE - 10 mg/5 ml, 20 mg/10 ml, 50 mg/25 ml, ADRIPLASTINE 200 mg/100 ml, solution injectable pour perfusion en flacon - 10 mg, lyophilisat pour usage parentéral (perfusion) en flacon (doxorubicine) PFIZER HOLDING FRANCE et ses génériques	[...] - Leucémies aiguës et chroniques. [...]	14/02/2001	Important	-	Oui
ZAVEDOS 5 mg/5 ml, 10 mg/10 ml et 20 mg/20 ml, solution pour perfusion (idarubicine) PFIZER HOLDING France et ses génériques	- Leucémies aiguës myéloblastiques, - Leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute.	06/07/2011	Important	V	Oui
NOVANTRONE 10 mg/5 ml et 20 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion (mitoxantrone) MEDA PHARMA et ses génériques	[...] - Leucémies aiguës myéloïdes: utilisée seule, la mitoxantrone permet d'obtenir un taux de réponse complète de 30 à 50 % chez des patients en rechute. L'association à d'autres produits anticancéreux tels que la cytosine arabinoside permet d'augmenter le taux de réponse. [...]	02/02/2005	Important	Non attribué	Oui

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	02 février 2005
Indication	«- Leucémies aiguës. - Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë. - Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. »
SMR (libellé)	SMR important dans l'ensemble de ses indications.
ASMR (libellé)	Non attribué

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté, à l'appui de sa demande d'extension d'indication, les données suivantes :

- le rapport européen d'évaluation de la CERUBIDINE (daunorubicine) dans le traitement de la leucémie aigüe en pédiatrie (HMA 2013²) fondé sur une revue de la littérature (1989-2008) ;
- une revue de la littérature complémentaire à celle présentée lors de l'évaluation européenne (2008-2012) ;
- un rapport d'expert rédigé en 1989 pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité CERUBIDINE au Royaume-Uni. Ce rapport ne sera pas détaillé ici.

Les études publiées sur la prise en charge de la leucémie aigüe de l'enfant sont pour la plupart des essais non contrôlés évaluant l'efficacité de protocoles de polychimiothérapies associant la plupart du temps la daunorubicine à d'autres cytotoxiques sans que l'évaluation de la daunorubicine ne soit individualisée.

Aucune étude contrôlée évaluant spécifiquement la daunorubicine n'a été conduite dans la population pédiatrique.

08.1 Efficacité

Les études présentées ont évalué l'efficacité de protocoles de polychimiothérapies des leucémies aigües de l'enfant. La daunorubicine était un des composants de ces protocoles.

Les résultats, n'ayant pas pour objectif l'évaluation de l'efficacité de la daunorubicine dans le traitement de la LAL et LAM de l'enfant, ne permettent pas d'évaluer de manière robuste et spécifique son intérêt.

8.1.1 Leucémie aigüe lymphoblastique

Les publications relatives au traitement de la leucémie aigüe lymphoblastique de l'enfant, présentées par le laboratoire sont :

- une revue³ de cinq études consécutives évaluant des protocoles de chimiothérapies du groupe d'études Berlin-Frankfurt-Münster (BFM). Cette étude ne sera pas détaillée dans cet avis compte-tenu du type de la publication ;
- trois études^{4,5,6} randomisées, en ouvert, comparant l'efficacité chez des enfants atteints d'une LAL nouvellement diagnostiquée des protocoles de polychimiothérapies des groupes d'études PETHEMA (Espagne), UK-MRC-ALL (Royaume-Uni) et BFM (Allemagne) ;
- deux études^{7,8} non comparatives, évaluant chez des enfants atteints d'une LAL nouvellement diagnostiquée des protocoles de polychimiothérapies des groupes d'études DCOG (Pays-Bas) et BFM ;

² Heads of Medicines Agencies (HMA). Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended Cerubidine (Daunorubicin). 2013 Feb. NL/W/0009/pdWS/001.

³ Möricke A, Zimmermann M, Reiter A et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010; 24:265-84.

⁴ Ortega JJ, Ribera JM, Oriol A et al. Early and delayed consolidation chemotherapy significantly improves the outcome of children with intermediate risk acute lymphoblastic leukemia. Final results of the prospective randomized PETHEMA ALL-89 TRIAL. *Haematologica* 2001; 86:586-95.

⁵ Eden OB, Lilleyman JS, Richards S et al. Results of Medical Research Council Childhood Leukaemia Trial UKALL VIII (report to the Medical Research Council on behalf of the Working Party on Leukaemia in Childhood). *Br J Haematol* 1991;78:187-96.

⁶ Steinherz PG, Redner A, Steinherz L et al. Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse. The Memorial Sloan-Kettering-New York-II protocol. *Cancer* 1993; 72:3120-30.

- une étude⁹ randomisée comparant, chez des enfants atteints d'une LAL, après une première rechute, l'idarubicine à la daunorubicine associée à une polychimiothérapie du groupe d'études Children's Cancer Group (Etats-Unis) ;
- une étude¹⁰ évaluant deux modalités d'administration de la daunorubicine (IV rapide ou perfusion de 24h) qui ne sera pas décrite dans cet avis.

Les protocoles de polychimiothérapies évalués dans la LAL utilisent la daunorubicine (cf. Tableau 1) :

- à des doses de 30 à 50mg/m² par administration ;
- avec plusieurs modalités d'administration (IV rapide ou perfusion de 24 à 48h) ;
- à des phases différentes de la polychimiothérapie (induction, intensification, consolidation...) ;
- associée à différentes combinaisons de cytotoxiques.

Dans la plupart des études les patients étaient stratifiés selon leur profil de risque faible, intermédiaire ou élevé.

Les schémas et les résultats des études retenues sont présentés dans le **Tableau 1**.

De manière globale, le pourcentage de rémission après induction était important, pouvant atteindre plus de 95 %, et la survie sans événement à 10 ans environ 70 % selon les protocoles dans la population des enfants atteints d'une LAL nouvellement diagnostiquée.

Dans l'étude la plus récente, Veerman et al (2009), le protocole hollandais DCOG ALL-9, où la daunorubicine était uniquement administrée chez des patients à haut risque en phase d'induction, a permis d'obtenir une rémission complète chez 98 % des patients inclus.

Les résultats de toutes les études, y compris des revues, sont présentés à titre informatif en annexe 2, Tableau 3 de cet avis (tableaux synoptiques).

⁷ Veerman AJ, Kamps WA, Van Den Berg H et al. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997-2004). *Lancet Oncol* 2009; 10:957-66.

⁸ Sackmann-Muriel F, Felice MS, Zubizarreta PA et al. Treatment results in childhood acute lymphoblastic leukemia with a modified ALL-BFM'90 protocol: lack of improvement in high-risk group. *Leuk Res* 1999; 23:331-40.

⁹ Feig SA, Ames MM, Sather HN, Steinherz L, et al. Comparison of idarubicin to daunomycin in a randomized multidrug treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia at first bone marrow relapse: a report from the Children's Cancer Group. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27:505-14.

¹⁰ Eschrich G, Göbel U, Jorch N et al. Daunorubicin-induced cell kill with 1-hour versus 24-hour infusions: a randomized comparison in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr* 2007; 219:134-8.

Tableau 1. Etudes cliniques chez des enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL)

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critères d'évaluation
Protocole DCOG ALL-9 Veerman et al. 2009	Étude prospective, non comparative, stratifiée sur le risque des patients (haut risque HR et non à haut risque NHR) évaluant le protocole DCOG ALL-9 renforcé pour les HR (ajout de la daunorubicine, augmentation des doses de méthotrexate).	n _{total} = 859 Groupes : - n'étant pas à haut risque n= 601 (NHR) ; - à haut risque n= 258 (HR).	Enfants âgés de 1 à 18 ans atteints d'une LAL et diagnostiqués entre 1997 et 2004 aux Pays-Bas (exclusion prétraitement, âge < 1an, LAL secondaire et LAL B cellules matures)	<p>Groupe n'étant pas à haut risque (NHR) Induction : dexaméthasone PO, vincristine IV, L-asparaginase IV, triple intrathécale (méthotrexate, cytarabine, prednisolone). Consolidation : méthotrexate PO, acide folinique PO, triple intrathécale. Entretien : mercaptopurine PO, méthotrexate PO, dexaméthasone PO, vincristine IV, triple intrathécale.</p> <p>Groupe à haut risque (HR) Induction (quadruple thérapie) : Idem NHR avec ajout daunorubicine IV (25mg/m² x4). Consolidation : mercaptopurine PO méthotrexate hautes doses PO, acide folinique PO. Intensification (2 phases) 1- asparaginase IV, daunorubicine IV (25 mg/m² x3), mercaptopurine PO, vincristine IV, dexaméthasone PO, triple thérapie intrathécale 2- cytarabine faible dose, cyclophosphamide Entretien : idem NHR sauf méthotrexate IV.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Rémission complète</u> chez 98 % de l'ensemble des patients (98,5 % des patients n'étant pas à haut risque et 96,9 % des patients à haut risque) ; - <u>Survie sans événement à 5 ans</u> : 84 % des patients non à haut risque et 72 % des patients à haut risque ; - <u>Survie globale à 5 ans</u> 90 % des patients n'étant pas à haut risque et 78 % des patients à haut risque.

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critères d'évaluation
<p>Protocole PETHEMA ALL-89</p> <p>Ortega et al. 2001</p>	<p>Étude randomisée, prospective, en ouvert évaluant l'intérêt d'une phase de consolidation précoce ou tardive et stratifiée selon le risque de la LAL (faible LR, intermédiaire IR, haut HR).</p>	<p>n_{total} = 195</p> <p>Groupe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Faible risque (LR) n= 89; - Risque intermédiaire (IR) n=50; - risque élevé (HR) n= 56 	<p>Enfants âgés de moins de 15 ans atteints d'une LAL et diagnostiqués entre 1989 et 1994 en Espagne. (exclusion des LAL-L3)</p>	<p>Induction commune à tous les patients (5 semaines)</p> <p>- I-1 : vincristine IV, prednisolone IV/PO, L-asparaginase IV, daunorubicine IV (30mg/m² x4) et cyclophosphamide IV.</p> <p>- Si rémission complète I-2 : méthotrexate HD et mercaptopurine.</p> <p>Consolidation</p> <ul style="list-style-type: none"> - C-1 précoce (7 semaines) : idem I-1 + teniposide IV, cytosine arabinoside IV, prednisolone remplacée par dexaméthasone. - C-2 retardée (6 semaines) : idem I-1+ teniposide IV, cytosine arabinoside IV, vincristine remplacée par vindésine et daunorubicine par mitoxantrone. <p>Entretien</p> <p>commun à tous les patients (2 ans) Mercaptopurine PO, méthotrexate IM.</p> <p>Randomisation stratifiée selon le risque</p> <ul style="list-style-type: none"> - LR : [I1+I2] ou [I-1+I-2 +C-1] ; - IR : [I-1+I-2+C-1] ou [I-1+I-2+C-1 +C-2] ; - HR : [I-1+I-2+C-1+C-2]. 	<p>Résultats globaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - aucun décès en fin d'induction ; - rémission complète après induction chez 97 % des patients inclus (189/195) ; - survie globale à 10 ans 69%, IC95% [54 ; 66] (LR= 86%, IR= 76% et HR= 44%) ; - survie sans événement à 10 ans 58 %, IC95% [52 ; 64] (LR= 71%, IR= 69% et HR= 30%). <p>Résultats après randomisation :</p> <p><u>Groupe LR</u> : augmentation de la survie sans événement à 10 ans 62% sans C-1 versus 79% avec C-1 (p=0,006) et de la survie globale à 10 ans 66 % <i>versus</i> 90 % (p=0,006).</p> <p><u>Groupe IR</u> : augmentation de la survie sans événement à 10 ans 52% sans C-2 versus 87% avec C-2 (p=0,006) et de la survie globale à 10 ans 61 % <i>versus</i> 92 % (p=0,006).</p>

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critères d'évaluation
<p>Protocole ALL-BFM 90 modifié</p> <p>Sackmann-Muriel et al. 1999</p>	<p>Étude prospective, non comparative, évaluant l'efficacité en termes de survie sans événement du protocole ALL-BFM 90 modifié chez les patient à haut risque (HR).</p>	<p>n_{total} = 374</p> <p>Groupe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque standard n= 90 (SR) ; - Risque intermédiaire n= 233 (IR) ; - risque élevé (HR) n= 90 	<p>Enfants âgés de moins de 19 ans atteints de LAL et diagnostiqués entre 1990 et 1995 dans le centre investigateur en Argentine. (exclusion de la LAL-3 et LAL B à cellules matures)</p>	<p>Protocole I : prednisone PO, vincristine IV, daunorubicine IV (30mg/m² x4), L-asparginase IM, cyclophosphamide IV, cytarabine IV, 6-mercaptopurine PO, méthotrexate IT.</p> <p>Protocole M : 6-mercaptopurine PO, méthotrexate IV.</p> <p>Protocole II : dexaméthasone PO, vincristine IV, doxorubicine IV, L-asparginase IM, cyclophosphamide IV, cytarabine IV, 6-thioguanine PO.</p> <p>Protocole III : dexaméthasone PO, vincristine IV, doxorubicine IV, L-asparginase IM, cytarabine IV, 6-thioguanine PO.</p> <p>HR 1 : dexaméthasone PO, vincristine IV, méthotrexate IV, 6-mercaptopurine PO, cytarabine IV, L-asparginase IM.</p> <p>HR 2 : dexaméthasone PO, vindésine (IV), méthotrexate IV, 6-thioguanine PO, ifosfamide IV, daunorubicine IV (50 mg/m²x1), L-asparginase IM.</p> <p>HR 3 : dexaméthasone PO, cytarabine IV, étoposide IV, L-asparginase IM.</p> <p>Radiothérapie : irradiation cérébrale</p> <p>Entretien commun à tous les patients (2 ans) : mercaptopurine PO, méthotrexate IM.</p> <p>Protocole selon le groupe à risque</p> <ul style="list-style-type: none"> - SR : protocoles I+M+III +entretien ; - IR : protocoles I+M+II +entretien ; - HR : protocoles I+ [HR1+2+3] x 3 + radiothérapie + entretien. 	<ul style="list-style-type: none"> - Rémission complète chez 94,4 % des patients (SR= 98 %, IR= 97 %, HR= 78 %) ; - Survie sans événement à 5 ans a été estimée à 64±5 % pour l'ensemble des patients (SR= 74 %, IR= 66 %, HR= 37 %). - Survie globale : non renseignée.

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critères d'évaluation
Protocole CCG-1884 Feig et al 1996	Étude randomisée, comparative, en ouvert, évaluant l'efficacité et la toxicité de l'idarubicine par rapport à la daunorubicine chez les enfants atteints de LAL en 1 ^{ère} rechute.	n _{total} = 92 Groupes - daunorubicine (DNR) n=48 - idarubicine (IDR) n= 44	Enfants âgés entre 1 et 21 ans et ayant rechuté pendant leur premier traitement ou dans l'année suivante. Inclusion de 1990 à 1992 aux Etats-Unis.	Réinduction : vincristine IV, prednisone PO, L-asparaginase IM + soit idarubicine soit daunorubicine Entretien (phase intermédiaire) : vincristine IV, méthotrexate IV, L-asparaginase IM → suivi soit d'une greffe de moelle osseuse soit si absence de donneur compatible d'une chimiothérapie d'entretien Entretien : cytarabine IV, L-asparaginase IM, vincristine IV, méthotrexate IV et la même anthracycline (DNR/IDR)	- Rémission complète chez 73 % (32/44) des patients traités par IDR et 69 % (33/48) des patients traité par DNR, avec 6 décès pendant l'induction avec IDR versus aucun avec la DNR. - pas de différence de survie sans événement à 24 mois (DNR 19 % et IDR 10 % ; p=0,13) et de survie globale à 36 mois (DNR 19 % et IDR 23 % ; p=0,88).
Protocole MSK-NY-II Steinherz et al 1993	Étude exploratoire prospective, randomisée évaluant l'efficacité de 4 modalités d'induction du protocole MSK-NY-II.	n _{total} = 44 Groupe : - induction I-A n= 11 - induction I-B n= 9 - induction II-A n= 11 - induction II-B n= 13	Enfants âgés de 2 ans à 10 ans atteints d'une LAL de risque intermédiaire et de risque important et diagnostiqués entre 1986 et 1991 dans le centre investigateur aux Etats-Unis (exclusion LAL de faible risque)	Induction - I-A : J0 cyclophosphamide IV, J1 vincristine/prednisone, J2+J3 daunorubicine IV rapide (60 mg/m²/j) - I-B : J0 cyclophosphamide, J1 vincristine IV / prednisone PO, J2+J3 daunorubicine en IV lente sur 48 h (120 mg/m²) - II-A : J0+J1 daunorubicine IV rapide (60 mg/m²/j) , J2 vincristine/prednisone, J3 cyclophosphamide - II-B : J0+J1 daunorubicine en IV lente sur 48 h (120 mg/m²) , J2 vincristine/prednisone/cyclophosphamide Consolidation : cytosine arabinose IV, L-asparaginase IM, méthotrexate PO, vincristine IV, prednisone PO. Entretien - phase initiale : notamment daunorubicine IV rapide ou IV lente sur 48 h (40 mg/m²) - phases suivantes : notamment daunorubicine IV rapide ou IV lente sur 48 h (40 mg/m²)	Résultats globaux : - Rémission chez 94 % (41/44) des patients, 3 patients décédés avant la fin de l'induction (détresse respiratoire <J0, hernie intracrânienne J2, perforation digestive et sepsis à pseudomonas J17) - Survie sans événement à 4 ans estimée 86 % ± 10 % pour l'ensemble des patients inclus. Résultats après randomisation : réduction statistiquement significative plus importante et plus rapide du nombre de cellules leucémiques dans la moelle osseuse - dans le groupe traité d'abord par la daunorubicine par rapport à ceux commençant par le cyclophosphamide à J2, J7 et J14 (p<0,03) ; - dans le groupe traité par une perfusion de 48 h de daunorubicine par rapport ceux traités par un IV rapide uniquement à J2 (p<0,03) ; pas de différence à J7 et J14.

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critères d'évaluation
Protocole UKALL VIII Eden et al. 1991	Etude randomisée, prospective, en ouvert, évaluant intérêt en induction de la daunorubicine associée à une polychimiothérapie	$n_{\text{total}} = 630$ Groupe : - sans DNR $n_A = 322$ - avec DNR $n_B = 308$	Enfants âgés de moins de 14 ans atteints d'une LAL et diagnostiqués entre 1980 et 1984 au Royaume-Uni.	Induction (4 semaines) - Bras A : vincristine IV, prednisone PO, L-asparaginase IM, mercaptopurine PO - Bras B : idem + daunorubicine IV (45 mg/m² x2) . Entretien (2 ans <i>versus</i> 3 ans) 6-mercaptopurine, méthotrexate, vincristine	Pas de différences significatives en termes de survie sans événement à 5 ans (rechutes+ décès) - OR = 0,9 ; IC95% [0,7 ; 1,2]. - Survie sans événement à 5 ans de l'ordre de 55 % pour l'ensemble des patients.

8.1.2 Leucémie aigüe myéloblastique

Les publications relatives au traitement de la leucémie aigüe myéloblastique de l'enfant présentées par le laboratoire sont :

- quatre revues^{11,12,13,14} de plusieurs études évaluant des protocoles de chimiothérapies successifs des groupes d'études AIEOP (Italie), CCG (Etats-Unis) et BFM (Allemagne). Ces études ne seront pas détaillées dans cet avis compte-tenu du type des publications ;
- une étude randomisée¹⁵, en ouvert comparant l'efficacité d'une consolidation par une greffe de cellules souches hématopoïétiques par rapport à une chimiothérapie intensive ;
- deux études non comparatives^{16,17} évaluant, chez des enfants atteints d'une LAM, des protocoles de polychimiothérapies ;
- une étude¹⁸ post-hoc, évaluant l'efficacité du protocole APL-93 (association acide tout transrétinoïque et polychimiothérapie) dans le sous-groupe des enfants atteints d'une leucémie aiguë promyélocytaire (LAP). Cette étude ne sera pas décrite dans cet avis compte-tenu de sa méthodologie.

Les protocoles de polychimiothérapies évalués dans la LAM utilisent la daunorubicine (cf. Tableau 2) :

- à des doses de 45 à 50 mg/m² par administration ;
- toujours en induction associé à la cytarabine et selon les protocoles à la 6-thioguanine, l'étoposide. Certains protocoles utilisent la daunorubicine en phase post-induction (intensification/consolidation) ;

Les schémas et les résultats des études retenues sont présentés dans le Tableau 2.

De manière globale, le pourcentage de rémission après induction était de l'ordre de 60 à 80 % et la survie sans événement à 10 ans était faible et de l'ordre de 15 à 30 % selon les protocoles dans la population des enfants atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée.

Les résultats de toutes les études, y compris des revues, sont présentés à titre informatif en annexe 2, Tableau 4 de cet avis (tableaux synoptiques).

¹¹ Smith FO et al. Long-term results of children with acute myeloid leukemia: a report of three consecutive Phase III trials by the Children's Cancer Group: CCG 251, CCG 213 and CCG 2891. *Leukemia* 2005;19: 2054–62.

¹² Pession A, Rondelli R, Basso G et al. Treatment and long-term results in children with acute myeloid. *Leukaemia* treated according to the AIEOP AML protocols *Leukemia* 2005;19: 2043–53.

¹³ Creutzig U, Ritter J, Schellong G et al. Identification of Two Risk Groups in Childhood Acute Myelogenous Leukemia After Therapy Intensification in Study AML-BFM-83 as Compared With Study AML-BFM-78. *Blood* 1990; 75:1932-40.

¹⁴ Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP et al. Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trials conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 2005; 19: 2101–16.

¹⁵ Ravindranath Y, Yeager AM, Chang MN et al. Autologous bone marrow transplantation versus intensive consolidation chemotherapy for acute myeloid leukemia in childhood. *NEJM* 1996; 334:1428-34.

¹⁶ Arnaout MK, Radomski KM, Srivastava DK et al. Treatment of childhood acute myelogenous leukemia with an intensive regimen (AML-87) that individualizes etoposide and cytarabine dosages: short- and long-term Effects. *Leukemia* 2000; 14: 1736–42.

¹⁷ Ravindranath Y, Steuber CP, Krischer J et al. High-Dose Cytarabine for Intensification of Early Therapy of Childhood Acute Myeloid Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 572-80.

¹⁸ de Botton S, Coiteux V, Chevret S et al. Outcome of Childhood Acute Promyelocytic Leukemia With All-Trans-Retinoic Acid and Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004 ;22:1404-12

Tableau 2. Etudes cliniques chez des enfants atteints de leucémie aigüe myéloblastique (LAM)

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critères d'évaluation
<p>AML-87</p> <p>Arnaout MK et al. 2000</p>	<p>Etude prospective, non comparative, évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie intensive constituée par 6 cycles consécutifs de 4 bithérapies médicamenteuses avec ajustement aux concentrations plasmatiques des doses d'étoposide et de cytarabine.</p>	<p>$n_{\text{total}} = 58$</p>	<p>Enfants atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée non préalablement traités, d'une LAM secondaire ou associée à un syndrome myélodysplasique inclus entre 1984 et 1988.</p>	<p>Induction</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cycle 1</u> : cytarabine IV, étoposide IV - <u>Cycle 2</u> : cytarabine IV, daunorubicine IV (50 mg/mg²x2) - <u>Cycle 3</u> : étoposide IV, amsacrine IV <p>Consolidation</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cycle 4</u> : étoposide IV, 5-azacitine IV - <u>Cycle 5</u> : identique cycle 2 - <u>Cycle 6</u> : identique cycle 3 	<p>Rémission complète : 76 % (44/58)</p> <p>Survie sans événement à 5 ans : 31,0 % ($\pm 5,9$ %)</p> <p>Survie globale à 5 ans : 41,4 % ($\pm 6,3$ %)</p> <p>Décès : six patients sont morts suite aux effets toxiques de la thérapie.</p>
<p>POG 8821</p> <p>Ravindranath Y. et al. 1996</p>	<p>Etude randomisée, en ouvert comparant l'efficacité d'une consolidation par une greffe autologue de moelle osseuse par rapport à une chimiothérapie intensive.</p>	<p>$n_{\text{inclusions}} = 649$</p> <ul style="list-style-type: none"> - 85 % ont atteints une rémission complète $n_{\text{rémission}} = 552$ <p>→ 232 patients randomisés, éligibles à la greffe autologue avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 117 patients dans le groupe consolidation intensive, - 115 patients dans le groupe greffe autologue. <p>Les patients non randomisés étaient traités d'emblée par une chimiothérapie intensive (n=189) ou une greffe allogénique (n=89).</p>	<p>Enfants de moins de 21 ans avec une LAM non traitée antérieurement ou un sarcome granuloctytaire isolé, en rémission après induction, diagnostiqués entre 1988 et 1993 aux Etats-Unis.</p>	<p>Induction</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>cure 1</u> : daunorubicine IV (45mg/m²x3), cytarabine IV, 6-thioguanine PO. - <u>suivi de cure 2</u> : cytarabine haute dose. <p><i>Randomisation en cas de rémission et si éligible à la greffe</i></p> <p>Consolidation</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit greffe autologue de moelle osseuse, - soit chimiothérapie intensive (6 cures) : daunorubicine IV (45mg/m²x5), cytarabine à haute dose IV, 6-thioguanine PO, étoposide IV, azacytidine IV. 	<p>→ Parmi les 649 patients traités par une chimiothérapie d'induction 82 % ont atteints une rémission complète.</p> <p>→ Parmi les patients randomisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la survie sans événement à 3 ans était de 36 % ($\pm 5,8$) dans le groupe chimiothérapie intensive et de 38 % ($\pm 6,4$) dans le groupe greffe autologue (NS, $p=0,20$) ; - la survie globale à 3 ans était de 44 % ($\pm 6,0\%$) dans le groupe chimiothérapie intensive et de 40 % ($\pm 6,1\%$) dans groupe greffe autologue. <p>→ parmi les patients non randomisés la survie sans événement à 3 ans était de 52 % ($\pm 8,0$) dans le groupe greffe allogénique et de 39 % ($\pm 5,1$) dans le groupe chimiothérapie intensive.</p>

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critères d'évaluation
POG 8498 Ravindranath Y et al. 1991	<p>Etude non randomisée, exploratoire, évaluant l'association de la cytarabine à haute dose et de la L-asparaginase pendant le premier cycle de chimiothérapie d'intensification / consolidation.</p> <p><i>Tous les patients de cette étude ont été traités par une chimiothérapie d'induction à base de daunorubicine.</i></p>	<p>$n_{\text{total}} = 288$</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe I n= 140 - groupe II n= 145 	<p>Enfants de moins de 21 ans atteints d'une LAM non traitée antérieurement et diagnostiqués entre 1984 et 1988 aux Etats-Unis.</p>	<p>Induction</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>groupe I</u> : deux cures « DAT » successives avec daunorubicine IV (45 mg/m²x3 +x2), cytarabine IV et 6-thioguanine PO. - <u>groupe II</u> : une cure DAT suivie de cure de cytarabine haute dose IV. <p>Intensification/consolidation</p> <p><u>Cycle 1</u> : soit cytarabine haute dose IV x4, L-asparaginase (groupe I) soit cytarabine haute dose IV seule x6 (groupe II).</p> <p><u>Cycles 2, 3 et 4 identiques pour les deux groupes</u> : étoposide IV, azacytidine IV, prednisone IV, vincristine IV, méthotrexate IV, mercaptopurine PO, cytarabine IV.</p>	<p><u>Rémission</u> : 85 % de l'ensemble des patients.</p> <p><u>Survie sans événement à 3 ans</u> 33 % pour l'ensemble des patients et comparable entre les groupes (NS) Groupe I 29% ±4% Groupe II 34% ±11%</p> <p><u>Survie sans maladie à 3 ans</u> comparable entre les groupes (NS) Groupe I 34% ±5% Groupe II 42% ±14%</p>

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les cinq derniers rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} avril 1994 au 31 mars 2012. Soixante-douze cas ont été déclarés dont 62 cas pédiatriques et 8 cas d'expositions foétales. Pour ces 72 cas 267 événements indésirables ont été rapportés ; parmi eux 3 cas de cardiomyopathie, 1 insuffisance cardiaque congestive, 1 cas de cardiotoxicité, 2 cas d'allongement de l'intervalle QT, 1 bradycardie sinusale, 1 souffle cardiaque, enfin 1 insuffisance cardiaque et 1 arythmie d'évolutions fatales.

Chez les enfants de moins de 15 ans, les événements indésirables suivants ont été rapportés : 1 cas de cardiomyopathie hypertrophique, 2 cas d'allongement de l'intervalle QT, 2 cas de thrombose veineuse cérébrale, 1 syndrome cérébelleux avec convulsion, 3 syndromes d'encéphalopathie postérieure réversible, 1 invagination intestinale aiguë, 1 rétrécissement œsophagien, 1 cas de maladie veino-occlusive hépatique, 1 LAM secondaire chez un enfant traité pour une LAL, 3 aplasies médullaires, 2 pancytopénies, 8 cas de neutropénies, 1 inflammation des muqueuses, 1 cas d'œdème généralisé associé à un sepsis, 1 infection fongique de la peau et 3 cas de décoloration/pigmentation des ongles.

08.3 Données d'utilisation

Les ventes à l'hôpital de CERUBIDINE 20mg ont été de 26 210 flacons entre février 2013 et janvier 2014 (données GERS).

08.4 Résumé & discussion

Comme chez l'adulte, depuis des décennies, la daunorubicine fait partie intégrante des protocoles de chimiothérapie utilisées notamment en induction de la LAL et de la LAM. Ces traitements ont montré :

- chez les enfants atteints d'une LAL nouvellement diagnostiquée, un pourcentage de rémission après induction pouvant atteindre 98 % et une survie sans événement à 10 ans d'environ 70 % selon les protocoles ;
- chez les enfants atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée, pourcentage de rémission après induction proche de 60 à 80 % et une survie sans événement à 10 ans de 15 à 30 %.

Il n'y a pas d'étude comparative ayant été conduite spécifiquement pour évaluer l'efficacité et la tolérance de daunorubicine dans le traitement des leucémies aigües de l'enfant.

Les données de tolérance reposent sur un nombre limité de déclarations de pharmacovigilance pour quantifier le risque à long terme de la daunorubicine dans son usage pédiatrique et notamment concernant le risque de cardiomyopathies et de tumeurs malignes secondaires.

09.1 Leucémie aiguë lymphoblastique

Le schéma général, ajusté aux facteurs de risque de chaque patient, utilisé pour le traitement des LAL est :

1. Un traitement d'induction (de 4 à 6 semaines) : dont l'objectif principal est d'obtenir une rémission complète cytologique avec une maladie résiduelle faible. Cette chimiothérapie comporte généralement trois molécules cytotoxiques, vincristine, asparaginase et un corticoïde en association ou non à une anthracycline, notamment la daunorubicine.
2. Un traitement post-induction aussi appelé consolidation/intensification : comporte selon les protocoles la 6-mercaptopurine, le cyclophosphamide, la cytarabine, l'étoposide, une anthracycline.
3. Un traitement d'entretien (environ 2 ans) comportant des prises orales de 6-mercaptopurine et de méthotrexate.
4. Une prophylaxie neuroméningée peut être entreprise par des injections intrathécales de méthotrexate associées à la cytarabine et un corticoïde (triple intrathécale) ou une chimiothérapie à base d'un corticoïde, de cytarabine à forte dose et de méthotrexate à forte dose. La place de l'irradiation crânienne dans la prévention des rechutes du SNC est réservée à quelques cas particuliers de patients à très haut risque de rechute neuro-méningée.
5. L'indication de la greffe de cellules souches hématopoïétiques en première rémission est rare et ne concerne que les formes de très mauvais pronostic (mutations défavorables, réponse lente en début de traitement, nourrisson < 1an ...). Dans la majorité des rechutes de LAL de l'enfant, la greffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée.

09.2 Leucémie aiguë myéloblastique

Le schéma général utilisé pour le traitement des LAM est :

1. Un traitement d'induction : dont l'objectif principal est d'obtenir une rémission complète cytologique. Cette chimiothérapie comporte généralement la cytarabine et une anthracycline, le plus souvent la daunorubicine, associées à un troisième agent cytotoxique, l'étoposide ou la 6-thioguanine.
2. Un traitement de consolidation/intensification avec principalement de la cytarabine à haute dose associée, selon les protocoles, à une anthracycline, 6-thioguanine, étoposide ou azacytidine.
3. Une prophylaxie neuro-méningée peut être entreprise par des injections intrathécales de méthotrexate associée à de l'aracytine et à un corticoïde (triple intrathécale) ou une chimiothérapie à base d'un corticoïde, de cytarabine à forte dose et de méthotrexate à forte dose.
4. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être envisagée chez les sujets jeunes avec donneur HLA compatible en seconde rémission et plus rarement en première rémission.
5. Un traitement d'entretien est principalement envisagé en cas de leucémie aiguë promyélocytaire.

¹⁹ Michel G. Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant et de l'adolescent : clinique et traitement. EMC, Pédiatrie, 4-080-D-10,2008

²⁰ National Cancer Institute. Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment. [Consulté le 25/02/2014]. Disponible à l'adresse :

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childAML/HealthProfessional/page1/AllPages/>

²¹ National Cancer Institute. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. [Consulté le 25/02/2014]. Disponible à l'adresse :

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page1/AllPages/>

²² International Society of Paediatric Oncology. State of the Art – Acute Lymphoblastic Leukemia. SIOP Education Book 2010. [Consulté le 12/03/2014].

<http://www.siop-online.org/sites/default/files/SIOP%20Education%20Book%202010.pdf>

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les leucémies aiguës sont des maladies graves, qui engagent le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée curative de la LAL et de la LAM.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.

▀ Intérêt de santé publique :

La leucémie aiguë lymphoblastique et la leucémie aiguë myéloblastique sont des maladies graves, mettant en jeu le pronostic vital, mais rares (maladie orpheline). Leur poids peut être estimé comme étant faible.

La prise en charge des maladies rares est un besoin de santé publique, s'inscrivant dans le « Plan national Maladies rares 2010 - 2014 ».

Au vu des données disponibles, l'impact supplémentaire de CERUBIDINE sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités ne peut être quantifié. Néanmoins la place du médicament est reconnue par l'usage et son apport dans une stratégie thérapeutique comprenant la daunorubicine.

Au total, CERUBIDINE présente un intérêt de santé publique faible dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique et de la leucémie aiguë myéloblastique de l'enfant.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CERUBIDINE 20 mg est important, dans le cadre de polychimiothérapies, dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique et de la leucémie aiguë myéloblastique de l'enfant.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications « chez l'enfant, dans le cadre de polychimiothérapies : Leucémie Aiguë Lymphoïde et Leucémie Aiguë Myéloïde » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La CERUBIDINE 20 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques de l'enfant.

010.3 Population cible

Sur la base des données rapportées par l'institut de veille sanitaire dans son rapport sur les cancers en France²³ la population pédiatrique (0-14 ans) incidente de leucémie aiguë en 2012 s'élève à 356 cas de LAL et 90 cas de LAM. La population cible pour cette indication peut être estimée à 500 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▀ Conditionnements

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

²³ Monnereau A, Remontet L, Maynadié M et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Institut de veille sanitaire ; 2013. p. 52-63 [Consulté le 12/03/2014]. <http://www.invs.sante.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>

ANNEXE 1 : CERUBIDINE 20 mg, poudre pour solution pour perfusion - tableau comparatif des anciens et nouveaux libellés du RCP.

Anciens libellés du RCP (14/05/2008)	Nouveaux libellés du RCP (depuis le 23/11/2011) uniquement les rubriques modifiées
<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucémies aiguës. - Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë. - Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. 	<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucémies aiguës. - Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë. - Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. <p>Chez l'enfant, dans le cadre de polychimiothérapies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucémie Aiguë Lymphoïde - Leucémie Aiguë Myéloïde
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>La posologie varie en fonction des indications : 30 à 60 mg/m²/j par voie IV, 3 à 5 jours, toutes les 3 à 4 semaines le plus souvent. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose cumulative totale de 600 mg/m² chez l'adulte. Insuffisant hépatique : diminution de la posologie (cf. Précautions d'emploi).</p> <p>(...)</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Adultes :</u> La posologie varie en fonction des indications : 30 à 60 mg/m²/j par voie IV, 3 à 5 jours, toutes les 3 à 4 semaines le plus souvent. Il est conseillé de ne pas dépasser la dose cumulative totale de 600 mg/m² chez l'adulte. <u>Insuffisant hépatique :</u> diminution de la posologie (cf. Précautions d'emploi). <u>Population pédiatrique</u> La posologie est habituellement calculée en fonction de la surface corporelle et ajustée si besoin selon la réponse clinique et le statut hématologique des patients. Les protocoles spécifiques et recommandations en cours doivent être consultés pour les traitements et associations recommandés. Les cures peuvent être espacées de 3 à 6 semaines. Chez les enfants de plus de 2 ans : Le risque de cardiotoxicité apparaît à partir de la dose cumulée de 300 mg/m². Chez les enfants de moins de 2 ans (ou dont la surface corporelle est inférieure à 0.5m²) la dose cumulée maximale est 10 mg/kg. (...)</p>
<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Anthracyclines et apparentés antibiotiques cytotoxiques et apparentés (L : Anticancéreux et immunosuppresseurs) Antinéoplasique cytostatique de la famille des anthracyclines (antibiotiques). Ce médicament interagit avec l'ADN en s'intercalant entre deux bases adjacentes, provoquant des changements de structure et de fonction des molécules d'ADN.</p>	<p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>Anthracyclines et apparentés antibiotiques cytotoxiques et apparentés (L : Anticancéreux et immunosuppresseurs) Antinéoplasique cytostatique de la famille des anthracyclines (antibiotiques). Ce médicament interagit avec l'ADN en s'intercalant entre deux bases adjacentes, provoquant des changements de structure et de fonction des molécules d'ADN. Aucune étude contrôlée sur la population pédiatrique n'a été conduite</p>

ANNEXE 2 : tableaux synoptiques des études dans la population pédiatrique.

Tableau 3. Résultats dans la population pédiatrique atteinte de leucémie aigüe lymphoblastique LAL.

référence	Protocole étude	n	Période de recrutement	Durée de suivi médiane	Pourcentage de rémission	Survie sans événement pEFS	Survie globale pOS
Veerman et al. 2009	DCOG ALL-9	859	1997 - 2004	6 ans	98 %	81 %**	86%**
Möricke A, et al 2010	ALL-BFM 81	611	1981 - 2000	23,9 ans	-	63 %*	72 %*
	ALL-BFM 83	653		21,7 ans	-	65 %*	77 %*
	ALL-BFM 86	998		18,2 ans	-	70 %*	79 %*
	ALL-BFM 90	2178		14,0 ans	-	76 %*	83 %*
	ALL-BFM 95	2 169		9,0 ans	-	78 %*	85 %*
Ortega et al. 2001	PETHEMA ALL-89	195	1989 - 1994	8,6 ans	97 %	69 %*	58 %*
Sackmann-Muriel et al. 1999	ALL-BFM 90 modifié	374	1990 - 1995	5 ans	94,4 %	64 %**	-
Feig et al 1996	CCG-1884	92	1990 - 1992 (patients en rechute)	3 ans	69 %	10 %****	19 *****
Steinherz et al 1993	MSK-NY-II	44	1986 - 1991	4,5 ans	94 %	86 %***	-
Eden et al. 1991	UK MRC ALL VIII	630	1980 - 1984	22,5 ans	95 %	55 %**	57 %**

Tableau 4. Résultats dans la population pédiatrique atteinte de leucémie aigüe myéloblastique LAM.

référence	Protocole étude	n	Période de recrutement	Durée de suivi médiane	Pourcentage de rémission	Survie sans événement pEFS	Survie globale pOS
Smith et al. 2005	CCG 251	485	1979 - 1983	7,9 ans	77 %	29 %*	31 %*
	CCG 213	532	1985 - 1989	10,9 ans	78 %	27 %*	35 %*
	CCG 2891	886	1989 - 1995	8,9 ans	77 %	32 %*	43 %*
Pession et al. 2005	AIEOP LAM 82	171	1982 - 1988	12 ans	82,4 %	29,0 %*	36,6 %*
	AIEOP LAM 87	151	1987 - 1993	13 ans	82,1 %	26,0 %*	41,1 %*
	AIEOP LAM 87M	77	1989 - 1993	10 ans	64,9 %	15,6 %*	32,2 %*
	AIEOP LAM 92 (LAM promyélocytaire, sans DNR)	160	1992 - 2001	5 ans	88,8 %	51,6 %*	54,8 %*
Ravindranath Y et al. 2005	POG 8498	274	1984 - 1988	-	78,7 %	24,1 %*	32,6 %*
	POG 8821	615	1988 - 1993	-	77,4%	38,3 %*	38,3 %*
	POG 8101	257	1981 - 1986	-	81,8 %	16,3 %*	22,9 %*
Arnaout MK et al. 2000	AML-87	58	1984 - 1988	6,4 ans	76 %	31,0 %**	41,4 %**
Ravindranath Y. et al. 1996	POG 8821	649	1988 - 1993	-	-	36-38 %****	40-44%****
Ravindranath Y et al. 1991	POG 8498	288	1984 - 1988	-	85 %	33 %****	-
Creutzigt et al 1990	AML-BFM 78	151	1978 - 1982	8,5 ans	80 %	37 %*****	-
	AML-BFM 83	182	1982 - 1986	4,5 ans	80 %	49 %*****	-

Estimation survie : * à 10 ans ; ** à 5 ans ; *** à 4 ans ; **** à 3 ans ; ***** à 6 ans