

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
3 avril 2019***Date d'examen par la Commission : 17 octobre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 novembre 2018  
a fait l'objet d'une audition le 3 avril 2019***gemtuzumab ozogamicine****MYLOTARG 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion****Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 540 1 6)**

Laboratoire PFIZER SAS

Code ATC	<b>L01XC05 (anticorps monoclonaux)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« MYLOTARG est indiqué en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) d'expression positive du CD33 <i>de novo</i>, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement (voir rubriques 4.4 et 4.5<sup>2</sup>) »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans une indication restreinte***

SMR	<p>Important uniquement chez les patients de 15 ans et plus atteints de LAM CD33+ de novo, naïfs de traitement, en bon état général (ECOG 0 ou 1) à l'exception de la LAM avec mutation du gène FLT3 éligible à un traitement par midostaurine (RYDAPT) et de la leucémie aiguë promyélocytaire.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de MYLOTARG au protocole de chimiothérapies standard à base de daunorubicine et cytarabine par rapport à ce même protocole durant les phases d'induction et de consolidation du traitement de la LAM de novo CD33+, en termes de survie sans événement, avec un gain cliniquement pertinent (+ 7,8 mois ; HR = 0,562 ; IC<sub>95%</sub> [0,415 ; 0,762] ; p = 0,0002), chez des patients âgés de 50 à 70 ans, naïfs de traitement ;</li> <li>- d'un biais de mesure possible sur le critère de jugement principal, (survie sans événement) qui a été évalué par l'investigateur dans une étude réalisée en ouvert,</li> <li>- de la démonstration de l'absence d'intérêt de l'ajout de MYLOTARG au protocole de chimiothérapies standard sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans un contexte où le pronostic vital des patients est engagé à court ou moyen terme, ce qui limite la pertinence clinique de l'effet observé sur la survie sans événement ;</li> <li>- de l'absence de recueil de données sur la qualité de vie ;</li> <li>- du profil de tolérance de MYLOTARG marqué par un nombre plus élevé d'événements indésirables graves toute cause (67,2 % versus 55,5 %) ;</li> <li>- et des arrêts de traitement pour événements indésirables, observés chez 31,1 % des patients traités par MYLOTARG (versus 7,3 % dans le groupe chimiothérapies standard) ;</li> </ul> <p>la Commission considère que MYLOTARG, en association avec la daunorubicine et la cytarabine, dans le traitement des patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde d'expression positive du CD33, de novo, naïfs de traitement, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à l'association daunorubicine et cytarabine.</p>
ISP	<p>MYLOTARG n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>MYLOTARG, en association avec la daunorubicine et la cytarabine, est un traitement de première intention des phases d'induction et de consolidation de la LAM CD33+, de novo, chez les patients âgés 15 ans et plus, naïfs de traitement et en bon état général (ECOG 0 ou 1) à l'exception de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la LAM avec mutation du gène FLT3 éligible à un traitement par midostaurine (RYDAPT) en l'absence de données comparatives par rapport à celle-ci et au regard du faible nombre de patients inclus dans l'étude pivot exprimant la mutation FLT3 (environ 12 %) ;</li> <li>- la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), conformément à l'AMM.</li> </ul> <p>La Commission souligne toutefois les points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la supériorité de l'ajout de MYLOTARG à daunorubicine + cytarabine a été démontrée par rapport à daunorubicine + cytarabine seul uniquement en termes de survie sans événement (critère de jugement principal) et uniquement chez des patients âgés de 50 à 70 ans. Aucune donnée robuste n'a été obtenue chez les patients âgés de 15 à 50 ans.</li> <li>- des analyses exploratoires ont suggéré une absence de supériorité de l'ajout de MYLOTARG à daunorubicine + cytarabine par rapport à daunorubicine + cytarabine dans le sous-groupe de patients à risque élevé selon les classifications ELN et NCCN représentant environ 30% des effectifs ;</li> <li>- l'impossibilité de déterminer de façon robuste l'impact d'une</li> </ul>

	<p>stratégie avec MYLOTARG par rapport à une stratégie sans MYLOTARG sur la proportion de patients bénéficiant d'une greffe de CSH (seul traitement curatif), au regard du schéma de l'étude.</p>
<p>Recommandations</p>	<p>Compte tenu de l'incertitude associée à l'utilisation de MYLOTARG chez les patients âgés de 15 à 50 ans et du profil de tolérance du médicament, la Commission souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives des patients traités par gemtuzumab ozogamicine dont l'objectif est de connaître le profil des patients traités en pratique réelle d'utilisation. Ces données devront permettre :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de décrire les caractéristiques des patients traités et de leur maladie, la durée de traitement,</li> <li>- d'analyser le devenir des patients en termes de survie (incluant ceux qui auront recours à l'allogreffe de CSH),</li> <li>- et d'effectuer un suivi de la tolérance principalement concernant l'incidence en vie réelle des MVO et leurs conséquences cliniques.</li> </ul> <p>La Commission souhaite disposer des résultats de cette étude dans un délai maximal de 5 ans. Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.</p> <p>Par ailleurs, et dans la mesure où ce médicament est disponible dans le cadre du dispositif post-ATU, la CT souhaite que les données cliniques des patients traités soient recueillies durant cette période transitoire sur la base du protocole d'utilisation thérapeutique incluant les caractéristiques des patients, la fréquence des MVO et des arrêts de traitements pour événements indésirables, la survie des patients et le devenir des patients allogreffés. La CT évaluera l'opportunité de réévaluer le médicament sur la base de ces données.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19 avril 2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (depuis le 18 octobre 2000) ATU nominatives (depuis 2010) et ATU de cohorte (2014) préalables Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement PGR européen associé
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC05 gentuzumab ozogamicine

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité MYLOTARG dans le cadre de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics suite à l'AMM européenne obtenue en avril 2018 « *en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) d'expression positive du CD33 de novo, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement* ».

Pour rappel, une AMM accélérée a été octroyée aux États-Unis en 2000 à MYLOTARG dans le traitement des patients âgés de  $\geq 60$  ans atteints de LAM CD33+ en première rechute et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard sur la base de 3 études de phase II non comparatives à la dose de 9 mg/m<sup>2</sup>. Fin 2005, une demande identique a été adressée à l'EMA sur la base des mêmes données. Le CHMP a rendu un avis négatif au motif que le rapport bénéfice/risque ne pouvait être établi sans études contrôlées randomisées. En octobre 2010, l'exploitant a demandé à la FDA le retrait du marché de MYLOTARG sur la base des résultats négatifs (manque d'efficacité et sur-mortalité) de l'étude post-AMM SWOG (6 mg/m<sup>2</sup>). A noter que MYLOTARG est approuvé au Japon depuis 2005 chez les patients adultes atteints de LAM CD33+ en rechute ou réfractaire (à la dose de 9 mg/m<sup>2</sup>).

En France, MYLOTARG est disponible dans le cadre d'ATU nominatives depuis 2010. Le 18 septembre 2014, une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM dans l'indication suivante : « *En association à la daunorubicine et la cytarabine pour le traitement des patients âgés de 50 à 70 ans atteints de leucémie myéloïde aiguë de novo, précédemment non traitée, ayant une cytogénétique favorable ou intermédiaire ou une mutation FLT3-ITD+* »<sup>1</sup> à une dose différente de celle initialement testée (3 x 3 mg/m<sup>2</sup>). Cette indication a été modifiée en mars 2018 afin d'élargir le traitement à tous les patients adultes.

Le gentuzumab ozogamicin (GO) est un conjugué anticorps-médicament. Il est constitué d'un anticorps monoclonal anti-CD33 humanisé, nécessaire à l'internalisation dans les cellules

<sup>1</sup> ANSM. Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé N°5. Compte rendu de la séance du 10 octobre 2013. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9a50786850152cb8e4a877ca1888a88b.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9a50786850152cb8e4a877ca1888a88b.pdf)

hématopoïétiques CD33+, lié par une liaison covalente à une molécule cytotoxique, la calichéamicine, responsable de l'activité anti-tumorale.

A noter que la calichéamicine est également associée à un anticorps monoclonal anti-CD22 dans la spécialité BESPONSA (inotuzumab ozogamicine)<sup>2</sup>.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« MYLOTARG est indiqué en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) d'expression positive du CD33 de novo, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement (voir rubriques 4.4 et 4.5<sup>3</sup>) »

## 04 POSOLOGIE

### « Posologie

#### *Induction*

La dose recommandée de MYLOTARG est de 3 mg/m<sup>2</sup>/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) administrée en perfusion de 2 heures aux Jours 1, 4 et 7 en association avec de la DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/jour administrée en perfusion de 30 minutes du Jour 1 au Jour 3, et de l'AraC 200 mg/m<sup>2</sup>/jour administrée en perfusion continue du Jour 1 au Jour 7.

MYLOTARG ne doit pas être administré au cours d'un deuxième traitement d'induction.

#### *Consolidation*

Pour les patients présentant une rémission complète (RC) après induction, définie comme la présence de moins de 5 % de cellules blastiques dans une moelle normocellulaire et une numération absolue des neutrophiles (NAN) supérieure à 1,0 × 10<sup>9</sup> cellules/l avec une numération plaquettaire dans le sang périphérique supérieure ou égale à 100 × 10<sup>9</sup>/l en l'absence de transfusion, jusqu'à 2 cycles de consolidation de DNR par voie intraveineuse (60 mg/m<sup>2</sup> pendant 1 jour [premier cycle] ou 2 jours [deuxième cycle]) en association avec de l'AraC par voie intraveineuse (1 000 mg/m<sup>2</sup> toutes les 12 heures, en perfusion de 2 heures du Jour 1 au Jour 4) avec MYLOTARG par voie intraveineuse (3 mg/m<sup>2</sup>/dose en perfusion de 2 heures jusqu'à une dose maximale d'un flacon de 5 mg le Jour 1) sont recommandés.

Tableau 1<sup>3</sup>. Schémas posologiques pour MYLOTARG en association avec la chimiothérapie

Cycle de traitement	MYLOTARG	daunorubicine	cytarabine
Induction <sup>a</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (jusqu'à un flacon de 5 mg maximum) aux Jours 1, 4 et 7	60 mg/m <sup>2</sup> /jour du Jour 1 au Jour 3	200 mg/m <sup>2</sup> /jour du Jour 1 au Jour 7
Deuxième traitement d'induction (si nécessaire)	MYLOTARG ne doit pas être administré au cours d'un deuxième traitement d'induction.		

<sup>2</sup> Avis CT du 7 février 2018 – BESPONSA (inotuzumab ozogamicine). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16460\\_BESPONSA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT16460.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16460_BESPONSA_PIC_INS_Avis3_CT16460.pdf)

<sup>3</sup> Du résumé des caractéristiques du produit (RCP). Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004204/WC500248702.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004204/WC500248702.pdf)

Cycle de consolidation 1 <sup>a,b</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (jusqu'à un flacon de 5 mg maximum) au Jour 1	60 mg/m <sup>2</sup> /jour au Jour 1	1 g/m <sup>2</sup> /toutes les 12 heures du Jour 1 au Jour 4
Cycle de consolidation 2 <sup>a,b</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> /dose (jusqu'à un flacon de 5 mg maximum) au Jour 1	60 mg/m <sup>2</sup> /jour du Jour 1 au Jour 2	1 g/m <sup>2</sup> /toutes les 12 heures du Jour 1 au Jour 4

<sup>a</sup>. Voir tableau 3 et tableau 4<sup>2</sup> pour toute information relative aux adaptations posologiques.

<sup>b</sup>. Pour les patients présentant une rémission complète (RC) après induction. »

## 05 BESOIN MEDICAL

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par une différenciation anormale de cellules souches hématopoïétiques (CSH) aboutissant à une prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux (myéloblastes). L'OMS retient comme seuil diagnostique, l'infiltration de la moelle osseuse par plus de 20 % de blastes non lymphoïdes<sup>4</sup>. Les LAM sont des maladies rares dont l'incidence en Europe est estimée entre 5 et 8 cas pour 100 000 personnes adultes. Cette incidence augmente avec l'âge, l'âge médian au diagnostic étant de 65 ans<sup>5</sup>. En France l'incidence de la LAM a été estimée à 2 791 nouveaux cas en 2012<sup>6</sup>. A noter que les blastes retrouvés dans les LAM expriment le CD33 dans presque 90 % des cas.<sup>7</sup>

La nouvelle classification de l'OMS<sup>4</sup> permet de distinguer différents types de LAM selon leurs caractéristiques cytogénétiques (translocations, inversions) et/ou moléculaires (réarrangements et mutations génétiques). On distingue ainsi 4 types de LAM :

- les LAM caractérisées par des anomalies génétiques récurrentes dont la LAP caractérisée par une translocation t(15 ;17),
- les LAM avec aspect myélodysplasique « multilignée »,
- les LAM secondaires à des thérapeutiques
- et celles non spécifiées n'entrant pas dans l'une des trois premières catégories.

Dans tous les cas, la conséquence de la prolifération clonale blastique est un envahissement (plus ou moins rapide et agressif) de la moelle osseuse, du sang et de certains organes. Cet envahissement est, d'une part, à l'origine d'un tableau clinique non spécifique d'insuffisance médullaire (fièvre, malaise, pâleur, hémorragies) et, d'autre part, de symptômes spécifiques du syndrome tumoral liés aux atteintes extramédullaires (peau, système nerveux central, région rétro-oculaire...).

L'European LeukaemiaNet (ELN) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ont proposé des classifications pronostiques selon le type de réarrangements cytogénétiques et/ou moléculaires (cf. Annexe 1) permettant de classer les patients selon leur niveau de risque (faible/favorable, intermédiaire et élevé/défavorable). A noter que l'on distingue de nombreux autres facteurs pronostiques liés aux patients et/ou à la maladie (âge, comorbidités, statut de performance ECOG, précédente exposition à des cytotoxiques, présentation clinique et antécédents oncohématologiques...).

<sup>4</sup> Swerdlow SH et al. WHO Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edition. IARC, Lyon 2017. Disponible sur : <https://ia800102.us.archive.org/22/items/whoclassificatio00swer/whoclassificatio00swer.pdf>

<sup>5</sup> Leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte. Hématologie 2007;13(5):287-92.

<sup>6</sup> InVS. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 – Hémopathies malignes. Disponible sur : <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>

<sup>7</sup> Ehninger, A., et al., Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2014;4:e218.

De façon générale, ces maladies sont de très mauvais pronostic. Les taux de rémission complète (RC) sont d'environ 50 % chez les patients âgés nouvellement diagnostiqués en première induction<sup>8,9</sup>. Le taux de mortalité est de 4 à 6 cas pour 100 000 personnes par an alors que la survie à 5 ans ne dépasse pas 20 %<sup>10</sup>. Plus précisément, le taux de survie est corrélé au stade pronostique. La survie à 5 ans serait d'environ 55 % chez les patients de faible risque, d'environ 25 % chez les patients de risque intermédiaire et de 5 % chez les patients de risque élevé<sup>11</sup>.

Selon les dernières recommandations<sup>12,13</sup>, le traitement de la LAM est en premier lieu fondé sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive. Cette éligibilité est principalement déterminée par le statut de performance ECOG, les comorbidités et la classification cytogénétique/moléculaire de risque (l'âge n'étant plus qu'une variable secondaire).

Pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive, les traitements recommandés sont l'azacitidine (VIDAZA), la decitabine (DACOGEN) ou la cytarabine à faible dose, utilisés jusqu'à progression, ainsi que certains traitements de support, notamment l'hydroxyurée.

Pour les patients éligibles à une chimiothérapie intensive, une chimiothérapie d'induction « 3 + 7 » doit être mise en place ; elle consiste en 3 jours d'anthracycline (daunorubicine, idarubicine ou mitoxantrone) et 7 jours de cytarabine (AraC) en continu. A noter que pour les patients jeunes (< 60 ans) avec une maladie nouvellement diagnostiquée et une mutation FLT3, la midostaurine (RYDAPT) peut être administrée lors du traitement d'induction à la suite du 3+7.

En cas d'obtention d'une rémission, il est nécessaire de débiter un traitement de consolidation qui dépendra de l'âge et du groupe pronostique. Pour les patients de risque faible/favorable, il convient d'utiliser un traitement de consolidation par 2 à 4 cycles d'IDAC (AraC à dose intermédiaire) alors que pour les patients de risque pronostique plus élevé, une allogreffe de cellules souche hématopoïétique est à privilégier. En cas d'inéligibilité à l'allogreffe, les patients jeunes se verront proposer une consolidation par 2 à 4 cycles d'IDAC ou un traitement à haute dose en vue d'une autogreffe de CSH alors que les patients plus âgés (> 60/65 ans) devront se diriger vers un essai clinique ou une molécule en développement.

A noter enfin que des protocoles de chimiothérapie de rattrapage peuvent être utilisés en cas de non réponse ou de rechute à un traitement d'induction. Ces protocoles sont représentés par la cytarabine à dose intermédiaire (IDAC) +/- anthracycline, le protocole FLAG-IDA (fludarabine, AraC, idarubicine, G-CSF), le protocole MEC (mitoxantrone, etoposide, AraC) ou encore une allogreffe de CSH.

Considérant le pronostic globalement péjoratif des patients atteints de LAM et le pourcentage de rémissions obtenues en première induction chez des patients naïfs de traitement, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert par les protocoles de chimiothérapie conventionnelle utilisés. Il existe donc un besoin médical de disposer de traitements plus efficaces et mieux tolérés.

---

<sup>8</sup> Chen Y. et al. The outcome and prognostic factors of 248 elderly patients with acute myeloid leukemia treated with standard-dose or low-intensity induction therapy. *Medicine (Baltimore)*.2016;95:e4182.

<sup>9</sup> Zeidner, J.F., et al., Randomized multicenter phase II study of flavopiridol (alvocidib), cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) versus cytarabine/daunorubicin (7+3) in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2015;100: 1172-1179.

<sup>10</sup> Maynadié M et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica* 2013;98:230-8.

<sup>11</sup> Kumar, C.C., Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes Cancer*. 2011;2:95-107.

<sup>12</sup> National Comprehensive Cancer Institute. Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guidelines. Version 3, 2017.

<sup>13</sup> Dohner, H., et al., Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 2017;129:424-447.

## 06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de MYLOTARG sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients naïfs de traitement atteints de LAM CD33+ *de novo* (à l'exception de la LAP).

### 06.1 Médicaments

MYLOTARG étant indiqué en association avec la daunorubicine et la cytarabine, ses comparateurs médicamenteux sont les protocoles de chimiothérapies intensives (induction et consolidation) recommandés pour les patients naïfs de traitement éligibles à une chimiothérapie intensive. On distingue principalement le protocole d'induction « 3+7 » associant une anthracycline et la cytarabine suivi d'une consolidation par cytarabine +/- RYDAPT (uniquement pour les LAM FLT3).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	Libellé d'ASMR	Prise en charge
<b>CERUBIDINE</b> (daunorubicine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	- Leucémies aiguës. - Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë - [...]	<b>02/02/2005</b> (RI)	<b>Important</b>	<b>NA</b>	Oui
<b>ZAVEDOS, solution pour perfusion</b> (idarubicine) <i>Pfizer</i>  et ses génériques	Non	Leucémies aiguës myéloblastiques	<b>05/12/2018</b> (inscription IDARUBICINE ACCORD)	<b>Important</b>	<b>NA</b>	Oui
<b>NOVANTRONE</b> (mitoxantrone) <i>Meda Pharma</i>  et ses génériques	Non	La mitoxantrone est indiquée dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez l'adulte	<b>16/12/2015</b> (inscription MITOXANTRONE ACCORD)	<b>Important</b>	<b>NA</b>	Oui
<b>ARACYTINE</b> (cytarabine) <i>Pfizer</i>  et ses génériques	Non	- Leucémies aiguës - Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë	<b>06/01/2016</b> (RI)	<b>Important</b>	<b>NA</b>	Oui
<b>RYDAPT</b> (midostaurine) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Rydapt est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une 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.	<b>13/06/2018</b> (inscription)	<b>Important</b>	RYDAPT en association à la chimiothérapie durant les phases d'induction et de consolidation puis administré en monothérapie comme traitement d'entretien apporte une <b>amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)</b> par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule et sans phase d'entretien.	Non

CPT : classe pharmaco-thérapeutique, RI : renouvellement d'inscription, NA : non applicable



La spécialité VIDAZA (azacitidine) est indiquée pour le traitement des patients adultes non éligibles à une greffe de CSH, présentant une LAM avec 20 à 30 % de blastes et une dysplasie de lignées multiples selon la classification OMS. Elle est à réserver aux patients inéligibles à une chimiothérapie intensive<sup>13</sup> et ne constitue donc pas un comparateur cliniquement pertinent de MYLOTARG. A noter que VIDAZA possède également une AMM chez les patients non éligibles à une greffe de CSH avec > 30 % de blastes pour laquelle la Commission a accordé un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale<sup>14</sup>.

La spécialité decitabine (DACOGEN) est quant à elle indiquée pour le traitement des patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, non candidats à une chimiothérapie d'induction standard pour laquelle elle a obtenu un SMR insuffisant<sup>15</sup>. DACOGEN n'est donc pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent de MYLOTARG.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

La greffe de CSH, chez les patients en rémission et éligibles à une greffe, constitue le seul traitement curatif. Néanmoins, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement, la greffe est à privilégier chez les patients avec un risque génétique intermédiaire ou élevé.

### ► Conclusions

#### Situations cliniques de l'AMM

Dans l'indication de l'AMM de MYLOTARG, les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

#### Situations cliniques ayant obtenu un SMR suffisant

Dans l'indication du SMR, restreinte aux patients sans mutation FLT3, la spécialité RYDAPT (midostaurine) ne constitue pas un comparateur cliniquement pertinent de MYLOTARG. Les comparateurs cliniquement pertinents sont les chimiothérapies standards (daunorubicine, idarubicine, cytarabine et mitoxantrone).

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Date	Libellé d'AMM	Oui/Non (Si non pourquoi)	Population(s) (AMM ou restreinte)
Etats-Unis	01/09/2017	Traitement des patients adultes atteints d'une LAM CD33+ nouvellement diagnostiquée ou des patients adultes et pédiatriques (≥ 2 ans) atteints de LAM CD33+ en rechute ou réfractaire.	-	-
Japon	25/07/2005	Traitement des patients atteints de LAM CD33+ en rechute ou réfractaire	-	-
Europe	19/04/2018	MYLOTARG est indiqué en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) d'expression positive du CD33 de novo, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement.	Non En cours	En cours d'évaluation

<sup>14</sup> Avis CT du 21/06/2017 – VIDAZA (azacitidine). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15700\\_VIDAZA\\_PIC\\_EI\\_LAM\\_Avis3\\_CT15700.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15700_VIDAZA_PIC_EI_LAM_Avis3_CT15700.pdf)

<sup>15</sup> Avis CT du 07/03/2018 – DACOGEN (decitabine). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16554\\_DACOGEN\\_PIC\\_REEV\\_MCI\\_Avis2\\_CT15856&16554.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16554_DACOGEN_PIC_REEV_MCI_Avis2_CT15856&16554.pdf)

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques reposent sur :

- Les résultats de l'étude pivot ALFA-0701<sup>16,17</sup> de phase III, randomisée, ouverte, qui a évalué l'ajout du MYLOTARG à un protocole de chimiothérapie standard associant daunorubicine (DNR) + cytarabine (AraC) chez des patients âgés de 50 à 70 ans, atteints de LAM *de novo*, naïfs de traitement,
- Les résultats d'une méta-analyse sur données individuelles des patients de 5 études de phase III, randomisées, incluant l'étude ALFA-0701<sup>18</sup>.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude pivot ALFA-0701

##### 8.1.1.1 Méthode

Référence	<i>Etude ALFA-0701 (MyloFrance 3)</i> <sup>16,17</sup>
Type de l'étude	Etude clinique de phase III, randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique.
Date et durée de l'étude	1 <sup>er</sup> patient inclus : 8 janvier 2008 Durée de recrutement : 3 ans Durée du suivi : 2 ans Date de référence pour l'analyse du critère de jugement principal : 1 <sup>er</sup> août 2011 Date de référence pour l'analyse de la survie globale : 30 avril 2013  Une collecte rétrospective des données a été effectuée par l'exploitant afin de fournir des informations sur le profil de tolérance du GO et de réaliser un examen rétrospectif par un comité de revue indépendant (CRI) du critère principal d'efficacité (date du gel de base pour l'analyse rétrospective : 1 <sup>er</sup> novembre 2013).
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du gemtuzumab ozogamicin (GO) en association à un protocole de chimiothérapies standard composé de daunorubicine (DNR) + cytarabine (AraC) par rapport à ce traitement standard seul (DNR + AraC) en termes de survie sans événements (SSE) chez des patients de 50 à 70 ans atteints de LAM <i>de novo</i> naïfs de traitement.
Cadre et lieu de l'étude	Etude réalisée exclusivement en France (26 centres)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ LAM non précédemment traitée et morphologiquement documentée</li><li>▪ Patients âgés de ≥ 50 ans et de ≤ 70 ans</li><li>▪ Score de performance ECOG de 0 à 3</li><li>▪ Fonction cardiaque dans les limites normales explorées par scintigraphie ou échocardiographie</li></ul>
Principaux critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ LAM 3 (Leucémie aigüe promyélocytaire)</li><li>▪ LAM secondaire à un syndrome myéloprolifératif</li><li>▪ LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique connu et diagnostiqué plus de 6 mois avant l'inclusion</li><li>▪ LAM secondaire à une chimiothérapie et/ou radiothérapie pour une autre maladie néoplasique</li><li>▪ Traitement anti-leucémique préalable (sauf hydroxyurée en cas de leucémie hyper-leucocytaire)</li></ul>

<sup>16</sup> Castaigne S. et al, Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379:1508-16.

<sup>17</sup> Lambert J. et al. Gemtuzumab Ozogamicin For De Novo Acute Myeloid Leukemia: Final Efficacy And Safety Updates From The Open-Label, Phase 3 ALFA-0701 Trial. *Haematol*. 2018;103.

<sup>18</sup> Hills R.K. et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15:986-96.

<p><b>Traitements</b></p>	<p><b><u>1<sup>ère</sup> période d'induction :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b><u>1<sup>ère</sup> phase d'induction</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Groupe expérimental :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ GO 3 mg/m<sup>2</sup>/j en perf IV de 2 h à J1, J4 et J7<sup>a</sup></li> <li>○ + DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/j en perf IV de 30 minutes de J1 à J3</li> <li>○ + AraC 200 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion IV continue de J1 à J7</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Groupe contrôle :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/j en perf IV de 30 minutes de J1 à J3</li> <li>○ + AraC 200 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion IV continue de J1 à J7</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ <b><u>2<sup>ème</sup> phase d'induction (optionnelle*)</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DNR 35 mg/m<sup>2</sup>/j en perf IV de 30 minutes de J1 à J3</li> <li>○ + AraC 1 g/m<sup>2</sup>/12h en perfusion IV de 12h de J1 à J3</li> </ul> </li> <li>▪ <b><u>Phase de rattrapage (optionnelle**)</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Idarubicine 12 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J2</li> <li>○ + AraC 1 g/m<sup>2</sup> 2x/jour de J1 à J4</li> <li>○ G-CSF à partir de J6</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>2<sup>ème</sup> période de consolidation<sup>μ</sup> :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b><u>1<sup>ère</sup> phase de consolidation</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Groupe expérimental :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ GO 3 mg/m<sup>2</sup> en perf IV de 2 h à J1<sup>a</sup></li> <li>○ + DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/j en perf IV de 30 minutes de J1</li> <li>○ + AraC 1 g/m<sup>2</sup>/12 h en perfusion IV de 2 h de J1 à J4</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Groupe contrôle :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/j en perf IV de 30 minutes de J1</li> <li>○ + AraC 1 g/m<sup>2</sup>/12 h en perfusion IV de 2 h de J1 à J4</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ <b><u>2<sup>ème</sup> phase de consolidation</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Groupe expérimental :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ GO 3 mg/m<sup>2</sup> en perf IV de 2 h à J1<sup>a</sup></li> <li>○ + DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/j en perf IV de 30 minutes à J1 et J2</li> <li>○ + AraC 1 g/m<sup>2</sup>/12 h en perfusion IV de 2 h de J1 à J4</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Groupe contrôle :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/j en perf IV de 30 minutes de J1</li> <li>○ + AraC 1 g/m<sup>2</sup>/12 h en perfusion IV de 2 h de J1 à J4</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><sup>a</sup> La dose totale de GO administrée à chaque injection a été limitée à 5 mg (1 flacon).</p> <p>* La 2<sup>ème</sup> phase d'induction pouvait être réalisée, indépendamment du groupe de traitement, s'il persistait &gt; 10 % de blastes dans la ponction de moelle osseuse réalisée à J15</p> <p>** La phase de rattrapage était réalisée pour les patients qui n'étaient pas en RC après l'induction, ECOG &lt; 3 avec une clairance à la créatinine &gt; 30ml/min et n'ayant pas réalisé la 2<sup>ème</sup> phase d'induction optionnelle.</p> <p><sup>μ</sup> La période de consolidation (2 cycles) était réservée aux patients ayant obtenu une Réponse Complète (RC) ou une Réponse Complète avec récupération plaquettaire incomplète (RCp). Les patients ayant obtenu une RC étaient également éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) selon le score de performance ECOG, l'âge, l'existence de donneur compatible ainsi que les catégories de risque cytogénétique et moléculaire. Un intervalle de 2 mois était à respecter entre la dernière dose de GO et la GCSH.</p>
	<p><b>Critère de jugement principal (cf. Annexe 2)</b></p>

<b>Critère de jugement secondaire hiérarchisé (cf. Annexe 2)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Survie Globale (SG) évaluée au 30 avril 2013</li> </ul>
<b>Autres critères de jugement secondaires (cf. Annexe 2)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Taux de rémissions hématologiques (RC et RCp) évalués par l'investigateur</li> <li>▪ Taux de rechute et Survie sans rechute (SSR)</li> <li>▪ Maladie Résiduelle Minimale (MRD)</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Pour détecter une différence de survie sans événement entre les deux groupes à 3 ans de 15 % (40 % pour le groupe GO <i>versus</i> 25 % dans le groupe contrôle, HR = 0,66) avec une puissance de 80 % et un risque d'erreur de première espèce de 5 % il était nécessaire d'inclure 280 patients (140 dans chaque groupe) afin d'obtenir 184 événements pour l'analyse de la SSE.</p>
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>Randomisation centralisée par bloc de 4 selon le ratio 1:1 (non stratifiée)</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p>Les critères d'efficacité ont été analysés sur une population en intention de traiter modifiée (mITT) qui correspond aux patients randomisés à l'exception des patients ayant retiré leur consentement avant de démarrer le traitement. Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population de tolérance définie comme les patients randomisés ayant reçu au moins une fois le traitement et analysés dans le groupe correspondant au traitement effectivement reçu.</p> <p>Les analyses de survie ont été réalisées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier comparant les deux groupes de traitement par un test du log-rank non stratifié. Un modèle de régression à risques proportionnels de Cox a été utilisé pour le calcul de l'hazard ratio (HR). Les résultats sont donnés avec un intervalle de confiance bilatéral à 95 %.</p> <p>Pour l'analyse de la SSE, les patients sans événements à la date de l'analyse ont été censurés à la date de référence (1<sup>er</sup> août 2011) ou la date de dernière évaluation.</p> <p>Parmi les critères de jugement secondaires, seule l'analyse de la survie globale a été hiérarchisée. Celle-ci était donc testée uniquement si le critère de jugement principal était significatif.</p> <p>Concernant le critère de jugement principal, des analyses de sensibilité ont été réalisées en fonction du type d'évaluateur (investigateur ou comité indépendant), ou de la date de référence retenue. L'analyse de sensibilité qui concerne l'évaluation par un comité indépendant de la SSE suite à la collecte rétrospective des données a été effectuée par l'exploitant au 1<sup>er</sup> novembre 2013.</p> <p>Des analyses en sous-groupe de la SSE, SG et SSR prévues au protocole ont été effectuées selon les niveaux de risques comme définis dans les guidelines NCCN et ELN, l'âge, le statut de performance ECOG, le statut génétique ou encore l'expression CD33.</p> <p>Deux analyses intermédiaires de la SSE non prévues au protocole et quatre analyses intermédiaires de la SG non planifiées ont été réalisées. Pour tenir compte de ces analyses intermédiaires, l'approche de Lan-DeMets a été utilisée sous la forme d'une fonction de dépense du risque alpha avec les bornes d'efficacité d'O'Brien-Fleming pour contrôler rétrospectivement le risque global de première espèce. Pour la SSE, celui-ci était de 0,006 pour la première analyse intermédiaire de Juillet 2010, de 0,028 pour celle de juillet 2011 et 0,041 pour l'analyse finale.</p> <p>Pour la SG, 187 événements étaient nécessaires pour détecter une différence entre les deux groupes avec le même hazard ratio utilisé pour la SSE (HR = 0,66) avec un test du log-rank bilatéral au risque d'erreur 5 %.</p>

### 8.1.1.2 Résultats

#### ► Répartition des patients

Au total, 280 patients ont été randomisés entre janvier 2008 et novembre 2010.

La population MITT était composée de 271 patients, 135 dans le groupe GO et 136 dans le groupe contrôle (9 consentements non disponibles). A noter que 268 patients (134 dans chaque groupe) ont été traités mais 3 patients du groupe GO n'ont cependant pas reçu le traitement qu'il leur était assigné et ont été inclus dans le groupe contrôle pour la population de tolérance. Celle-ci était donc constituée de 131 patients dans le groupe GO et 137 dans le groupe contrôle.

Au total, 14,1 % des patients du groupe GO et 25,0 % des patients du groupe contrôle ont reçu un second cycle d'induction et 3,7 % des patients des deux groupes ont eu recours à un traitement de rattrapage. De même, 71,9 % et 71,3 % des patients des groupes GO et contrôle ont reçu un premier cycle de consolidation et respectivement 60,7 % et 65,4 % ont reçu un deuxième cycle de consolidation. A noter cependant que 6 patients (4,4 %) et 18 (13,3 %) du groupe GO n'ont pas reçu le GO respectivement lors de la première consolidation et la deuxième consolidation. Au final, 64 patients du groupe GO (47,4 %) et 89 (65,4 %) du groupe contrôle ont donc complété le traitement comme prévu au protocole.

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

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables à l'inclusion (cf. tableau 1). Les patients avaient en majorité un statut ECOG de 0 ou 1 (87,8 %), étaient de risque intermédiaire selon les recommandations ELN et NCCN (respectivement 65,3 % et 59 %) et d'âge médian 61,5 ans (min-max : 50-70). On note un peu plus d'hommes dans le groupe GO (54,8 % versus 44,1 %). Le taux d'expression CD33 était  $\geq 30$  % pour 61,5 % et 54,4 % des patients des groupes GO et contrôle.

Bien que les patients fussent naïfs de traitement, les délais depuis le diagnostic et l'utilisation de traitement cytoréducteurs préalable ne sont pas connus.

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (étude ALFA-0701), population MITT**

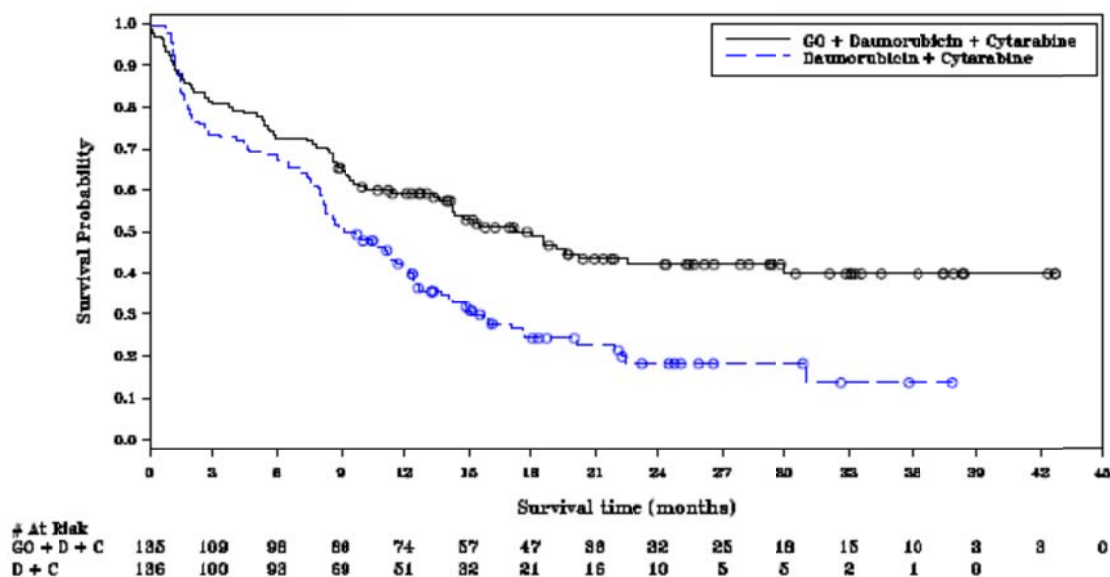
	GO + DNR/AraC (N = 135)	DNR/AraC (N = 136)
<b>Caractéristiques démographiques</b>		
Age moyen – ans (ET*)	62,1 (5,02)	60,8 (5,39)
Hommes – n (%)	74 (54,8)	60 (44,1)
Femmes – n (%)	61 (45,2)	76 (55,9)
<b>Caractéristiques cliniques</b>		
$\geq 20$ % de blastes dans la moelle – n (%)	118 (87,4)	116 (85,3)
<b>ECOG PS – n (%)</b>		
0 - 1	121 (89,6)	117 (86,0)
$\geq 2$	14 (10,4)	18 (13,2)
<b>Catégorie de risque (ELN) – n (%)</b>		
Élevé	37 (27,4)	36 (26,5)
Favorable/intermédiaire	86 (63,7)	91 (66,7)
Inconnu	12 (8,9)	9 (6,6)
<b>Catégorie de risque (NCCN) - n (%)</b>		
Élevé	43 (31,9)	46 (33,8)
Favorable/intermédiaire	80 (59,3)	80 (58,8)
Inconnu	12 (8,9)	10 (7,4)
<b>Leucocytes (<math>10^9/L</math>) - n (%)</b>		
< 30	108 (80,0)	114 (83,8)
$\geq 30$	26 (19,3)	21 (15,4)
<b>Taux d'expression CD33 - n (%)</b>		
$\geq 30$ %	83 (61,5)	74 (54,4)
$\geq 70$ %	63 (46,7)	63 (46,3)
<b>Statut FLT3-ITD – n (%)</b>		
Positif	16 (11,9)	16 (11,8)
Négatif	56 (41,5)	51 (37,5)
Inconnu/manquant	63 (46,6)	69 (50,7)

## ► Critère de jugement principal : Survie Sans Evénements (SSE) évaluée par l'investigateur

La SSE a été évaluée à la date de référence du 1<sup>er</sup> aout 2011. A cette date, 73 événements ont été observés dans le groupe GO (54,1 %) et 102 événements dans le groupe contrôle (75,0 %). Les patients restants étaient tous censurés pour d'absence d'événements à la date de référence. Les événements dans les groupes GO et contrôle ont été en majorité des rechutes (32,6 % versus 42,6 %).

La médiane de SSE a été supérieure dans le groupe GO (17,3 mois versus 9,5 mois). La différence a été statistiquement significative ( $\Delta = 7,8$  mois ; HR = 0,562 ; IC<sub>95%</sub> [0,415 ; 0,762] ;  $p=0,0002$ ).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSE évaluée par les investigateurs (population mITT, 1<sup>er</sup> aout 2011)



### Analyses de sensibilité

L'analyse exploratoire de la SSE effectuée par un comité de revue indépendant au 1<sup>er</sup> novembre 2013 suite à la collecte rétrospective des données d'efficacité a également suggéré la supériorité du groupe GO par rapport au groupe contrôle (13,6 mois versus 8,5 mois ;  $\Delta = 5,1$  mois ; HR = 0,661 ; IC<sub>95%</sub> [0,491 ; 0,891]). La concordance entre l'évaluation des investigateurs et celle du comité indépendant était de 78,6 %.

La SSE évaluée par l'investigateur au 30 avril 2013 (date de référence pour l'analyse de la SG) suggère également la supériorité du groupe GO (HR = 0,639 ; IC<sub>95%</sub> [0,484 ; 0,843]). Enfin, une autre analyse de sensibilité selon l'évaluation par l'investigateur en considérant comme date d'échec de l'induction la date de randomisation a également suggéré la supériorité du GO (HR = 0,556 ; IC<sub>95%</sub> [0,410 ; 0,753]).

### Analyses en sous-groupes

En l'absence de stratification lors de la randomisation et de contrôle du risque alpha, les résultats des analyses en sous-groupe sont présentés à titre exploratoire.

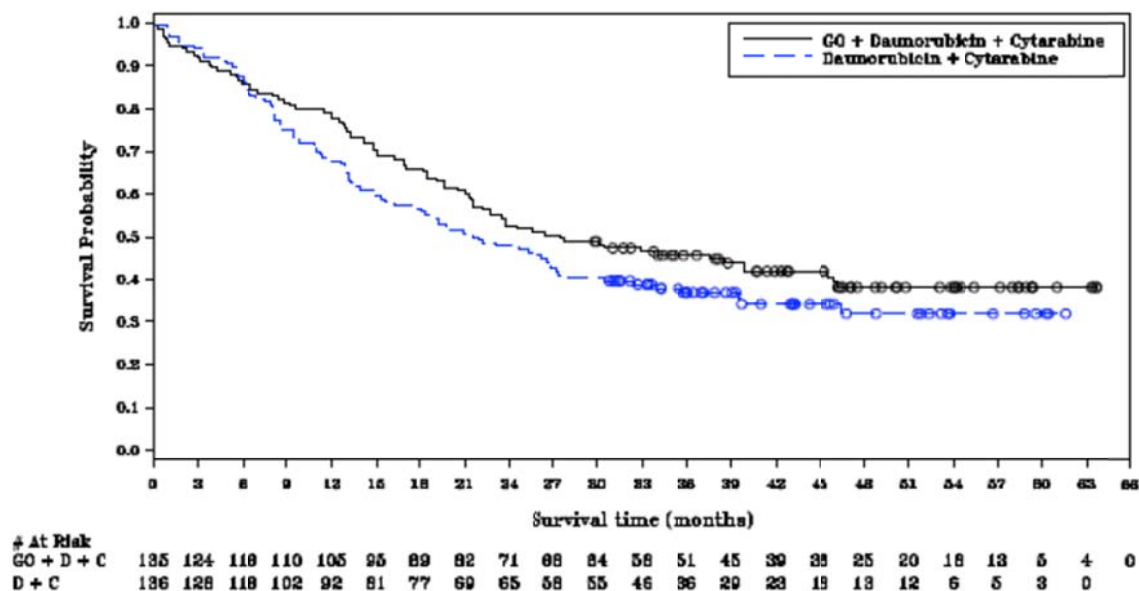
Les analyses en sous-groupes de la SSE évaluée par l'investigateur suggèrent, à la date de référence (1<sup>er</sup> aout 2011), une supériorité du groupe GO versus groupe contrôle pour les patients de risque faible ou intermédiaire selon la classification ELN (HR = 0,485 ; IC<sub>95%</sub> [0,325 ; 0,724]) et la classification NCCN (HR = 0,480 IC<sub>95%</sub> = [0,314 ; 0,732]) et l'absence de différence pour les patients de risque élevé (ELN : HR = 0,720 ; IC<sub>95%</sub> [0,430 ; 1,205], NCCN : HR = 0,738 ; IC<sub>95%</sub> [0,457 ; 1,190]).

La supériorité du GO a été observée également dans les groupes d'âge (< 60 et ≥ 60 ans) mais pas pour les patients ayant une faible expression CD33 (< 30 %) ou pour les patients ECOG ≥ 2.

### ► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : Survie Globale (SG)

A la date prévue d'analyse de la survie globale (30 avril 2013), 80 décès (59,3 %) ont été répertoriés dans le groupe GO versus 88 (64,7 %) dans le groupe contrôle. Aucune différence n'a été démontrée en termes de survie globale (médiane de 27,5 mois dans le groupe GO versus 21,8 mois dans le groupe contrôle, HR = 0,807 ; IC<sub>95%</sub> [0,596 ; 1,093] ; NS).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG évaluée par les investigateurs (population mITT, 30 avril 2013)



Toutes les analyses en sous-groupe de la SG selon les critères de risques ELN ou NCCN, l'âge, le statut ECOG ou le taux d'expression CD33 ont suggéré l'absence de différence entre les groupes.

### ► Critères de jugement secondaires exploratoires

Les critères de jugement secondaires autres que la survie globale n'ont pas été hiérarchisés. En l'absence de contrôle du risque alpha pour palier à la multiplicité des tests, les résultats sont présentés à titre exploratoire.

#### ➤ Taux de réponse complète (RC/RCp)

A la date de référence du 1<sup>er</sup> août 2011, le taux de réponse complète (comprenant également les RC avec récupération plaquettaire incomplète – RCp) évalué par l'investigateur était de 81,5 % (n = 110) dans le groupe GO dont 15 RCp (11,1 %) et de 73,5 % (n = 100) dans le groupe contrôle dont 5 RCp (3,7 %) ; OR = 1,58 ; IC<sub>95%</sub> [0,86 ; 2,96].

Le taux de réponse RC/RCp évalué rétrospectivement par le comité indépendant a été de 74,1 % (n = 100) et de 70,6 % (n = 96) respectivement dans les groupes GO et contrôle.

#### ➤ Taux de rechute et survie sans rechute (SSR)

A la date du 1<sup>er</sup> août 2011, le taux de rechute évalué par les investigateurs a été de 40,0 % dans le groupe GO (44/110) et de 58,0 % dans le groupe contrôle (58/100). Le nombre d'événements pris en compte pour la SSR (c'est-à-dire rechute ou décès) a été de 49 (44,5 %) dans le groupe GO et de 66 (66,0 %) dans le groupe contrôle.

La SSR médiane était de 28,0 mois pour le groupe GO contre 11,4 mois dans le groupe contrôle (HR = 0,526 ; IC<sub>95%</sub> [0,362 ; 0,764]).

#### ➤ Maladie résiduelle minimale (MRD)

A l'inclusion et à l'obtention de la RC/RCp, les positivités WT1 et NPM1mut ont été comparables entre les groupes. Plus de patients du groupe GO ont été NPM1mut négatifs au 1<sup>er</sup> mois (29,7 % versus 6,3 %), au 3<sup>ème</sup> mois (45,9 % versus 18,8 %) et au 6<sup>ème</sup> mois (56,8 % versus 34,4 %). Il n'y a pas eu de différence entre les groupes concernant le statut WT1.

## ► Autres résultats

Concernant la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), 32 patients du groupe GO (23,7 %) et 53 du groupe contrôle (39,0 %) ont été greffés.

Au total, 71,1 % des patients du groupe expérimental et 80,1 % du groupe contrôle ont reçu au moins un traitement ultérieur (22,1 % du groupe contrôle ont reçu du GO dans le cadre du programme compassionnel).

Au total, 96,9 % des patients du groupe GO et 92,7 % des patients du groupe contrôle ont reçu au moins un médicament concomitant (composés essentiellement d'antibiotiques, antifongiques, traitements contre les toxicités cardiaques et hépatiques, G-CSF et corticoïdes).

### 8.1.2 Méta-analyse de Hills *et al.*<sup>19</sup>

Une méta-analyse a été réalisée par Hills *et al.* en 2014 sur les données individuelles des patients inclus dans 5 études de phase III randomisées afin d'évaluer l'efficacité du GO associé à une chimiothérapie d'induction par rapport à cette même chimiothérapie intensive chez 3 325 patients adultes atteints de LAM et de syndrome myélodysplasique (SMD) nouvellement diagnostiqués. Le critère principal de jugement a été la survie globale. Le détail des études est disponible dans le tableau 2 ci-dessous.

**Tableau 2 : Etudes de phase III incluses dans la méta-analyse de Hills**

Etude (réf.)	Population	N	Schéma thérapeutique	Posologie GO	SG médiane (GO vs contrôle)	OR [IC <sub>95%</sub> ]
<b>MRC AML 15</b> (Burnett et al. 2011)	LAM de novo ou secondaire Adultes < 60 ans	1 099	DNR + AraC +/- étoposide (3 + 10 +/- 5 puis 3 + 8 +/-5) ou Fludarabine, AraC, G-CSF, idarubicine	3 mg/m <sup>2</sup> à J1	34,37 vs 27,50	0,93 [0,76 ; 1,13] NS
<b>NCRI / UHW AML 16</b> (Burnett et al. 2012)	LAM de novo ou secondaire + SMD à haut risque Adultes > 60 ans	1 115	DNR + AraC (3 + 10 puis 3 + 8) ou DNR (J1, J3 et J5) + clofarabine (J1 à J5)	3 mg/m <sup>2</sup> à J1	14,00 vs 11,99	0,87 [0,74 ; 1,03] NS
<b>ALFA-0701</b> (Castaing et al. 2012)	LAM de novo Adultes de 50-70 ans	271	DNR + AraC (3 + 7)	3 mg/m <sup>2</sup> à J1, J4 et J7	27,43 vs 21,77	0,81 [0,54 ; 1,20] NS
<b>GOELAMS AML 2006 IR</b> (Delaunay et al. 2011)	LAM de novo Adultes de 18 à 60 ans de risque cytogénétique intermédiaire	251	DNR + AraC (3 + 7)	6 mg/m <sup>2</sup> à J4	NA vs 67,35	0,86 [0,54 ; 1,38] NS
<b>SWOG S0106</b> (Petersdorf et al. 2013)	LAM de novo Adultes de 18 à 60 ans	595	DNR + AraC (3 + 7) + G-CSF	6 mg/m <sup>2</sup> à J4	43,56 vs 60,98	1,09 [0,81 ; 1,46] NS

Considérant la démarche entièrement rétrospective de la méta-analyse, l'hétérogénéité des patients inclus dans les études et de la posologie du GO ainsi que les interactions significatives de la posologie et des caractéristiques cytogénétiques sur les critères de survie, aucun caractère inférentiel ne peut être conféré aux résultats de ce type d'approche.

A titre purement exploratoire, les résultats montrent un effet statistiquement significatif sur la survie globale (médiane de 23,62 mois dans le groupe GO versus 21,49 mois dans le groupe contrôle,

<sup>19</sup> Hills R.K. *et al.* Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):986-96.



OR = 0,91 IC<sub>95%</sub> [0,84 ; 0,99], p = 0,020). Aucun essai de la méta-analyse n'est concluant par lui-même de façon robuste sur la mortalité globale.

## 08.2 Qualité de vie

Aucune analyse de la qualité de vie n'a été réalisée dans l'étude ALFA-0701.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données de tolérance issues de l'étude ALFA-0701

Durant l'étude, les événements indésirables ont été répertoriés par les investigateurs selon une liste prédéfinie d'événements indésirables (EI) de grades 3 ou 4 liés à une toxicité cutanée ou des muqueuses, douleur, toxicité pulmonaire, toxicité cardiaque, troubles du rythme cardiaque, troubles digestifs, toxicité neurologique centrale ou périphérique. Les EI de grades 1 ou 2 n'ont pas été relevés. Lors de la collecte rétrospective des données par l'exploitant, celui-ci a répertorié tous les EI ayant conduit à un arrêt de traitement ainsi que les EI d'intérêt particulier (hémorragies, hépatotoxicité » dont la maladie veino-occlusive MVO, infections sévères). Enfin tous les EIG ont été analysés initialement par les investigateurs et rétrospectivement par Pfizer.

La population pour l'évaluation de la tolérance au traitement a comporté 268 patients dont 131 dans le groupe GO et 137 dans le groupe contrôle. La durée médiane d'exposition au traitement était similaire dans les deux groupes (12,1 semaines dans le groupe GO *versus* 11,7 mois dans le groupe contrôle).

A la date de l'analyse par les investigateurs (jusqu'à 30 jours après arrêt du traitement), les EI les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes de traitement (selon la liste prédéfinie) ont été : toxicité cutanée (13,8 %), des muqueuses (11,2 %), digestive (13,4 %) et pulmonaire (13,4%). La majorité de ces EI était des EI de grade 3. Selon l'analyse rétrospective, les EI d'intérêt les plus fréquents étaient des infections sévères de grade  $\geq 3$  (77,6 %) et des hémorragies tout grade (84,0 %).

La proportion de patients ayant définitivement arrêté le traitement pour cause d'EI a été plus importante dans le groupe GO (31,3 %) par rapport au groupe contrôle (7,3 %). Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement les plus fréquents et observés avec une fréquence plus élevée dans le groupe expérimental étaient les thrombopénies (15,3 % vs 0) et les troubles hépatobiliaires (6,1 % vs 0,7 %) dont les MVO (3,1 % vs 0).

Au total, 88 patients (67,2 %) du groupe GO ont eu un EI grave (EIG) *versus* 76 patients (55,5 %) dans le groupe contrôle. Les EIG les plus fréquents observés plus souvent dans le groupe expérimental ont été des thrombopénies (26,6 % *versus* 4,4 %), aplasie médullaire fébrile (9,2 % *versus* 5,8 %), les aspergilloses broncho-pulmonaires (10,7 % *versus* 7,3 %) et les chocs septiques (9,2 % *versus* 5,1 %).

Enfin, au 30 avril 2013, 168 décès ont été répertoriés dont 80 dans le groupe GO (59,3 %) et 88 (64,7 %) dans le groupe contrôle. Les décès liés à la progression de la maladie semblaient plus importants dans le groupe contrôle (37,0 % *versus* 43,4 %) alors que les décès liés à au choc septique (14,1 % *versus* 9,6 %), à la toxicité hépatique (3,7 % *versus* 0,7 %) et aux hémorragies (8,1 % *versus* 4,4 %) étaient plus importants dans le groupe expérimental. Le nombre de décès dans les 28 jours suivant la dernière dose de traitement était similaire entre les deux groupes (4,6 % *versus* 3,6 %).

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- Les hémorragies (tout grade) sont survenues chez 90,1 % (n = 118) des patients du groupe GO et chez 78,1 % (n = 107) des patients du groupe contrôle.

- Les infections sévères (grade  $\geq 3$ ) ont été retrouvées dans des proportions comparables (77,9 % du groupe GO versus 77,4 % du groupe contrôle)
- Des EIG appartenant au SOC « Troubles hépatobiliaires » ont été retrouvés chez 13,0 % des patients du groupe GO contre 5,8 % des patients du groupe contrôle. Le cas le plus fréquent d'EIG hépatobiliaire a été les MVO. Des MVO ont été répertoriées chez 6 patients du groupe GO (4,6 %) dont 5 étaient graves et 4 ont entraîné l'arrêt du traitement. Dans le groupe contrôle, 2 patients (1,5 %) ont eu une MVO, aucune n'était grave. A noter que pour 4 des 6 patients du groupe GO avec une MVO, celle-ci est apparue dans les 28 jours après la prise de GO. Aucun de ces patients n'a été greffé durant l'étude.

### 8.3.2 Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité »

Le profil de sécurité global de MYLOTARG repose sur les données provenant de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde issues de l'étude ALFA-0701 portant sur la polythérapie, d'études en monothérapie et de l'expérience post-commercialisation. Au cours de l'étude portant sur la polythérapie, les données de sécurité comprenant les événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) sélectionnés, considérés comme étant les plus importants pour comprendre le profil de sécurité de MYLOTARG incluaient les hémorragies de tous grades, les MVO de tous grades ainsi que les infections sévères. [...]

Au cours de l'étude ALFA-0701 portant sur la polythérapie, les effets indésirables graves cliniquement pertinents ont été les suivants : hépatotoxicité, y compris MVO/SOS (3,8 %), hémorragie (9,9 %), infection sévère (41,2 %) et syndrome de lyse tumorale (1,5 %). Au cours des études en monothérapie, les effets indésirables graves cliniquement pertinents ont également inclus : réactions liées à la perfusion (2,5 %), thrombopénie (21,7 %) et neutropénie (34,3 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (> 30 %) survenus au cours de l'étude portant sur la polythérapie ont été les suivants : hémorragie et infection. Au cours des études en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquents (> 30 %) ont inclus : fièvre, nausées, infection, frissons, hémorragie, vomissements, thrombopénie, fatigue, céphalées, stomatite, diarrhée, douleurs abdominales et neutropénie.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1$  %) ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement au cours de l'étude portant sur la polythérapie ont été les suivants : thrombopénie, MVO, hémorragie et infection. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1$  %) ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement au cours des études en monothérapie ont été les suivants : infection, hémorragie, défaillance multiviscérale et MVO.

#### Description des effets indésirables sélectionnés

##### *Hépatotoxicité, y compris MVO hépatique/SOS*

Au cours de l'étude portant sur la polythérapie (N = 131), une MVO a été rapportée chez 6 (4,6 %) patients pendant ou après le traitement, 2 (1,5 %) de ces effets se sont avérés mortels (voir tableau 5). Cinq (3,8 %) de ces effets de MVO sont survenus dans les 28 jours suivant l'administration de gemtuzumab ozogamicine. Un événement de MVO est survenu plus de 28 jours après l'administration de la dernière dose de gemtuzumab ozogamicine. [...]

Sur la base d'une analyse des facteurs de risque potentiels, chez les patients adultes ayant reçu MYLOTARG en monothérapie, les patients ayant bénéficié d'une GCSH avant l'exposition au gemtuzumab ozogamicine étaient 2,6 fois plus susceptibles (IC à 95 % : 1,448 ; 4,769) de développer une MVO par rapport aux patients n'ayant pas bénéficié d'une GCSH avant le traitement par gemtuzumab ozogamicine ; les patients ayant bénéficié d'une GCSH suite au traitement par gemtuzumab ozogamicine étaient 2,9 fois plus susceptibles (IC à

95 % : 1,502 ; 5,636) de développer une MVO par rapport aux patients n'ayant pas bénéficié d'une GCSH suite au traitement par gemtuzumab ozogamicine ; et les patients ayant présenté une insuffisance hépatique modérée/sévère à l'inclusion étaient 8,7 fois plus susceptibles (IC 95 % : 1,879 ; 39,862) de développer une MVO par rapport aux patients n'ayant pas présenté d'insuffisance hépatique modérée/sévère à l'inclusion. [...]

### *Myélosuppression*

Au cours de l'étude portant sur la polythérapie menée chez des patients naïfs de traitement atteints de LAM de novo et recevant des doses fractionnées de gemtuzumab ozogamicine en association avec une chimiothérapie, des diminutions du nombre de leucocytes, neutrophiles et plaquettes de grade 3/4 ont été observées chez 131 (100 %), 124 (96,1 %), et 131 (100 %) patients, respectivement. [...]

Une thrombopénie avec numération plaquettaire < 50 000/mm<sup>3</sup> persistant 45 jours après le début du traitement chez les patients répondeurs (RC et récupération plaquettaire incomplète [RCp]) est survenue chez 22 (20,4 %) des patients. Le nombre de patients présentant une thrombopénie persistante est resté similaire d'un cycle de traitement à l'autre (8 [7,4 %] patients en phase d'induction, 8 [8,5 %] patients en 1<sup>re</sup> phase de consolidation et 10 [13,2 %] patients en 2<sup>e</sup> phase de consolidation). [...]

Au cours de l'étude portant sur la polythérapie, menée chez des patients atteints de LAM de novo recevant des doses fractionnées de gemtuzumab ozogamicine en association avec une chimiothérapie (N = 131), 102 (77,9 %) patients ont présenté des infections sévères (de grade ≥ 3), toutes causes confondues. Un décès lié au traitement dû à un choc septique a été rapporté chez 2 (1,5 %) patients. Une infection sévère d'issue fatale a été rapportée chez 2 (1,53 %) patients du groupe MYLOTARG et chez 4 (2,92 %) patients du groupe témoin. [...]

Au cours de l'étude portant sur la polythérapie (N = 131), des effets de saignement/hémorragiques de tous grades et de grade 3/4 ont été rapportés chez 118 (90,1 %) et 27 (20,6 %) patients, respectivement. Les effets de saignement/hémorragiques de grade 3 les plus fréquents étaient l'épistaxis (1,5 %), l'hémoptysie (3,1 %) et l'hématurie (2,3 %). Des effets de saignement/hémorragiques de grade 4 ont été rapportés chez 4 (3,1 %) patients (hémorragie gastro-intestinale, hémorragie et hémorragie alvéolaire pulmonaire [2 patients]). Des effets de saignement/hémorragiques d'issue fatale ont été rapportés chez 3 (2,3 %) patients (hématome cérébral, hématome intracrânien et hématome sous-dural). »

### **8.3.3 Données issues du PGR**

MYLOTARG fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) mis à jour en date du 9 janvier 2018 (version 1.2) :

- Risques importants identifiés :
  - Hépatotoxicité grave (grade ≥ 3) incluant les MVO/SOS
  - Myélosuppression grave (grade ≥ 3) et/ou infection grave/hémorragie
  - Syndrome de lyse tumorale
  - Réactions liées à la perfusion (incluant anaphylaxie) du début de la perfusion jusqu'à 24 h après la perfusion
- Risques potentiels importants :
  - Toxicité rénale
  - Toxicité pour la reproduction et le développement (post-exposition, incluant allaitement)
  - Neurotoxicité
  - Deuxième cancer primitif
  - Immunogénicité
  - Utilisation hors AMM chez les enfants
- Informations manquantes :
  - Utilisation chez les patients avec insuffisance hépatique grave
  - Utilisation chez les patients avec insuffisance rénale grave
  - Effet sur le système de conduction cardiaque

### 8.3.4 Données issues des PSURs

Au total, il y a eu 18 PSURs concernant le GO couvrant la période du 17 mai 2000 au 16 mai 2015.

Sur la période, un peu plus de 20 000 patients ont été exposés au GO sur la période 2000-2016. Parmi les cas de pharmacovigilance rapportés on distingue :

- 487 cas (730 événements) d'hépatotoxicité sévère (grade  $\geq 3$ ) et/ou hépatotoxicité/MVO graves ont été identifiés dont 112 (15,3%) étaient des événements qui ont conduit à un décès. L'hépatotoxicité la plus fréquemment rapportée était la MVO comprenant 177/730 événements (24,2%) dont 45 (25,4%) ont entraîné un décès.
- 903 cas de myélosuppression (1 580 événements) ont été identifiés dont 38 événements ayant entraîné un décès.
- 526 cas d'infections (678 événements) ont été identifiés incluant 167 événements ayant entraîné un décès.
- 250 cas d'hémorragies (301 événements) ont été identifiés, dont 79 événements ayant entraîné un décès

## 08.4 Données d'utilisation : ATU

MYLOTARG a été mis à disposition en France à partir de 2010 dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn). Jusqu'au 23 avril 2018, 1 457 ATUn ont été délivrées.

Une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) a été accordée au MYLOTARG en septembre 2014 par l'ANSM dans l'indication « *en association avec la daunorubicine et la cytarabine pour le traitement des patients âgés de 50 à 70 ans atteints de leucémie myéloïde aiguë de novo, précédemment non traitée, ayant une cytogénétique favorable ou intermédiaire ou une mutation FLT3-ITD+* ». L'indication a été modifiée en mars 2018 : « *MYLOTARG est indiqué en association avec la daunorubicine et la cytarabine pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë de novo, précédemment non traitée, ayant une cytogénétique favorable ou intermédiaire ou une mutation FLT3-ITD +* ». Au total, 158 demandes d'instaurations de traitement ont été reçues. Parmi celles-ci, 72 (45,6 %) ont été validées pour une cure d'induction, 43/72 (59,7 %) pour une première cure de consolidation et 29/72 (40,3 %) pour une seconde cure.

L'âge médian était de 62,5 ans (min-max : 50-70) et le délai moyen depuis le diagnostic était de 21,7 jours. Le taux médian de myéloblastes dans la moelle était de 57 % et 92 % des patients étaient CD33+. Les patients étaient pour la plupart à risque cytogénétique intermédiaire et avaient une mutation FLT-3 dans 27 % des cas.

Au total, 53/62 patients (85,5%) ont obtenu une RC/RCp après l'induction et 26 patients/26 (100%) ont obtenu un RC/RCp après la 2<sup>ème</sup> cure de consolidation.

Au total, 62 cas de pharmacovigilance ont été rapportés depuis le début de l'ATUc (86,1 % des 72 patients validés) correspondant à 135 événements indésirables. Parmi les 62 cas, 35 rapportent des événements indésirables reliés au MYLOTARG et 31 cas rapportent des événements indésirables graves (dont 21 considérés comme reliés au traitement). Parmi les EI les plus fréquemment rapportés, on distingue l'augmentation des transaminases hépatiques (19 %), la diminution de l'hémoglobine (10%) et la diminution du taux de plaquettes (9%). Enfin 6 décès ont été rapportés dont 3 reliés au traitement.

## 08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicin « GO ») dans le « traitement des patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) d'expression positive du CD33 (CD33+), de novo, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement, en association à la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) » repose essentiellement sur les résultats de l'étude pivot ALFA-0701.

L'étude ALFA-0701 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée, en ouvert réalisée dans 26 centres français sous la promotion du CH de Versailles, qui avait pour objectif de démontrer la supériorité du GO + DNR + AraC par rapport au protocole standard DNR + AraC en termes de survie sans événements (SSE) évaluée par les investigateurs au 1<sup>er</sup> août 2011 chez des patients âgés de 50 à 70 ans atteints de LAM de novo naïfs de traitement.

Une collecte rétrospective des données a été effectuée par l'exploitant permettant un examen rétrospectif exploratoire par un comité de revue indépendant (CRI) du critère principal d'efficacité au 1<sup>er</sup> novembre 2013.

Les patients ont reçu le GO à la dose de 3 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion IV de 2 h à J1, J4 et J7 sans dépasser 5 mg par injection conformément à son AMM. Le protocole de chimiothérapie DNR + AraC « 3 + 7 » était composé de DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/jour administrée en perfusion de 30 minutes de J1 à J3, et d'AraC 200 mg/m<sup>2</sup>/jour administrée en perfusion continue de J1 à J7 conformément aux recommandations européennes.

Au total, la population mITT était composée de 271 patients (135 dans le groupe GO et 136 dans le groupe contrôle). Les patients étaient âgés en médiane de 61,5 ans (min-max : 50-70), avaient en majorité un statut ECOG de 0 ou 1 (87,8 %) et étaient de risque intermédiaire selon les recommandations ELN et NCCN (respectivement 65,3 % et 59 %). Le taux d'expression CD33 était ≥ 30 % pour 58 % des patients évalués.

La supériorité du GO a été démontrée sur le critère de jugement principal (SSE médiane) par rapport au groupe contrôle (17,3 mois versus 9,5 mois ;  $\Delta$  = 7,8 mois ; HR = 0,562 ; IC<sub>95%</sub> [0,415 ; 0,762] ; p = 0,0002). A titre exploratoire, l'analyse de sensibilité réalisée par le comité de revue indépendant au 1<sup>er</sup> novembre 2013 suite à une collecte rétrospective des données par l'exploitant a confirmé le résultat sur la SSE en faveur du groupe GO (13,6 mois versus 8,5 mois ;  $\Delta$  = 5,1 ; HR = 0,661 ; IC<sub>95%</sub> [0,491 ; 0,891]).

A noter que la supériorité du GO a été observée dans différents sous-groupe à l'exception des patients à risque élevé selon les classifications ELN et NCCN (ELN : HR = 0,720 ; IC<sub>95%</sub> [0,430 ; 1,205], NCCN : HR = 0,738 ; IC<sub>95%</sub> [0,457 ; 1,190]) qui représentaient environ 30% des effectifs.

Concernant le critère de jugement secondaire hiérarchisé, avec un suivi médian d'environ 45 mois, aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée sur la survie globale (médiane de 27,5 mois dans le groupe GO versus 21,8 mois dans le groupe contrôle ; HR = 0,807 ; IC<sub>95%</sub> [0,596 ; 1,093] ; NS).

Les données de tolérance issues de l'étude ALFA-0701 ont confirmé le profil de tolérance observé depuis la première mise à disposition de MYLOTARG en 2000 ainsi que lors de son utilisation en ATU en France depuis 2010. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des toxicités cutanées, des muqueuses, digestives et pulmonaires ainsi que des infections sévères et des hémorragies tout grade.

Les pourcentages de patients ayant eu un EIG ou un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été plus importants dans le groupe GO que dans le groupe contrôle (EIG : 67,2 % versus 55,5 % ; EI ayant entraîné l'arrêt : 31,3 % versus 7,3 %). Parmi ces EI on distingue des atteintes hépatobiliaires dont des maladies veino-occlusives (MVO) apparues pour 6 patients du groupes GO (versus 2) dont 5 étaient graves et 4 ont entraîné l'arrêt du traitement. Le profil de tolérance était également marqué par des hémorragies tout grade et des infections sévères pouvant entraîner des arrêts de traitement et le décès.

Au total, l'étude ALFA-0701 a démontré la supériorité du GO associé au protocole de chimiothérapies « 3 + 7 » par rapport à ces mêmes chimiothérapies utilisées seules chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM), d'expression positive du CD33 (CD33+) pour une majorité d'entre eux, de novo, en termes de survie sans événements (SSE). Le profil de tolérance connu est surtout marqué par des hémorragies et des atteintes hépatiques.

La portée des résultats est limitée par :

- l'absence d'analyse chez les patients de 15 à 50 ans considérant l'âge médian de 61,5 ans dans l'étude et dans l'ATU de cohorte.
- un biais de mesure sur le critère de jugement principal évalué par l'investigateur compte tenu du caractère ouvert de l'étude malgré une analyse de sensibilité exploratoire basée sur l'évaluation d'un comité de revue indépendant qui a suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse principale,
- l'absence de contrôle du risque alpha concernant les critères de jugement secondaires non hiérarchisés ne permettant pas de considérer ces résultats autrement que de manière exploratoire,
- et par l'absence d'analyse robuste de l'efficacité en fonction de l'expression FLT3 ne permettant pas de situer MYLOTARG par rapport à la midostaurine (RYDAPT).

Au total, compte tenu :

- des données cliniques disponibles (une étude en ouvert ayant comparé GO + DNR + AraC vs DNR + AraC) démontrant un bénéfice de l'ajout de MYLOTARG au protocole de chimiothérapies standard, en termes de survie sans événement (échec de la rechute, progression et décès), sans gain sur la survie globale dans un contexte où le pronostic vital est engagé et sans donnée sur la qualité de vie ;
- de la transposabilité non assurée des résultats aux patients de 15 à 50 ans ;
- d'un profil de tolérance marqué par des événements indésirables graves (MVO, hémorragies, infection sévères) et un nombre élevé d'arrêts de traitement,
- et de l'impossibilité de déterminer de façon robuste l'impact d'une stratégie avec MYLOTARG par rapport à une stratégie sans MYLOTARG sur la proportion de patients conduit à la greffe de CSH (seul traitement curatif), au regard du schéma de l'étude, dans un contexte où 32 patients du groupe GO (23,7 %) et 53 (39,0 %) du groupe contrôle ont été greffés ;
- et par l'absence d'analyse robuste de l'efficacité en fonction de l'expression FLT3 ne permettant pas de situer MYLOTARG par rapport à la midostaurine (RYDAPT) ;

l'impact supplémentaire de MYLOTARG en termes de morbi-mortalité dans le traitement de la LAM CD33 + de novo est faible. MYLOTARG participe à la couverture du besoin médical identifié uniquement chez les patients sans mutation FLT3.

## 08.6 Programme d'études

Des études sont actuellement en cours concernant MYLOTARG chez les patients atteints d'une LAM en rechute ou réfractaire CD33+ (usage compassionnel aux États-Unis), chez les patients âgés > 60 ans versus idarubicine, chez les enfants et les jeunes adultes en première ligne ou encore en association avec l'ATRA pour les patients atteints de LAM NPM1 muté.

A noter qu'une analyse rétrospective est en cours concernant le pronostic des patients français avec une LAM en rechute ou réfractaire traités par GO.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

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 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.

Dans son avis du 13 juin 2018, la Commission a considéré que, chez ces patients, RYDAPT constitue 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.

### Place de MYLOTARG dans la stratégie thérapeutique

**MYLOTARG, en association avec la daunorubicine et la cytarabine, est un traitement de première intention des phases d'induction et de consolidation de la LAM CD33+, de novo, chez les patients âgés 15 ans et plus, naïfs de traitement et en bon état général (ECOG 0 ou 1) à l'exception de :**

- **la LAM avec mutation du gène FLT3 éligible à un traitement par midostaurine (RYDAPT) en l'absence de données comparatives par rapport à celle-ci et au regard du faible nombre de patients inclus dans l'étude pivot exprimant la mutation FLT3 (environ 12 %) ;**

- la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), conformément à l'AMM.

La Commission souligne toutefois les points suivants :

- la supériorité de l'ajout de MYLOTARG à daunorubicine + cytarabine a été démontrée par rapport à daunorubicine + cytarabine seul uniquement en termes de survie sans événement (critère de jugement principal) et uniquement chez des patients âgés de 50 à 70 ans. Aucune donnée robuste n'a été obtenue chez les patients âgés de 15 à 50 ans.
- des analyses exploratoires ont suggéré une absence de supériorité de l'ajout de MYLOTARG à daunorubicine + cytarabine par rapport à daunorubicine + cytarabine dans le sous-groupe de patients à risque élevé selon les classifications ELN et NCCN représentant environ 30% des effectifs ;
- l'impossibilité de déterminer de façon robuste l'impact d'une stratégie avec MYLOTARG par rapport à une stratégie sans MYLOTARG sur la proportion de patients bénéficiant d'une greffe de CSH (seul traitement curatif), au regard du schéma de l'étude.



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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) regroupent différentes hémopathies malignes qui engagent le pronostic vital ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative ;
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen ;
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses représentées par les protocoles de chimiothérapie intensives à base d'anthracycline et de cytarabine ;
- ▶ MYLOTARG est un traitement de première ligne chez les patients de plus de 15 ans atteints de LAM CD33+ de novo, naïfs de traitement, en bon état général (ECOG 0 ou 1) à l'exception de la LAM avec mutation du gène FLT3 éligible à un traitement par midostaurine et de la leucémie aiguë promyélocytaire.

#### Intérêt de Santé Publique :

▶ Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée au besoin médical en raison de la démonstration de l'impact de l'ajout de MYLOTARG uniquement sur la survie sans événement avec démonstration de l'absence d'impact sur la mortalité par rapport au protocole de chimiothérapies standard,
- de l'absence de recueil de données sur la qualité de vie,
- de la transposabilité non assurée des résultats aux patients adultes de 15 à 50 ans faute de données suffisantes,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,

MYLOTARG 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 MYLOTARG est **important** uniquement chez les patients de 15 ans et plus atteints de LAM CD33+ de novo, naïfs de traitement, en bon état général (ECOG 0 ou 1) à l'exception de la LAM avec mutation du gène FLT3 éligible à un traitement par midostaurine (RYDAPT) et de la leucémie aiguë promyélocytaire.

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

- ▶ Taux de remboursement proposé : 100 %

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'ajout de MYLOTARG au protocole de chimiothérapies standard à base de daunorubicine et cytarabine par rapport à ce même protocole durant les phases d'induction et de consolidation du traitement de la LAM de novo CD33+, en termes de survie sans événement, avec un gain cliniquement pertinent (+ 7,8 mois ; HR = 0,562 ; IC<sub>95%</sub> [0,415 ; 0,762] ; p = 0,0002), chez des patients âgés de 50 à 70 ans, naïfs de traitement ;
- d'un biais de mesure possible sur le critère de jugement principal, (survie sans événement) qui a été évalué par l'investigateur dans une étude réalisée en ouvert,

- de la démonstration de l'absence d'intérêt de l'ajout de MYLOTARG au protocole de chimiothérapies standard sur la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) dans un contexte où le pronostic vital des patients est engagé à court ou moyen terme, ce qui limite la pertinence clinique de l'effet observé sur la survie sans événement ;
- de l'absence de recueil de données sur la qualité de vie ;
- du profil de tolérance de MYLOTARG marqué par un nombre plus élevé d'événements indésirables graves toute cause (67,2 % versus 55,5 %) ;
- et des arrêts de traitement pour événements indésirables, observés chez 31,1 % des patients traités par MYLOTARG (versus 7,3 % dans le groupe chimiothérapies standard) ;

la Commission considère que MYLOTARG, en association avec la daunorubicine et la cytarabine, dans le traitement des patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde d'expression positive du CD33, de novo, naïfs de traitement, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'association daunorubicine et cytarabine.

### 010.3 Population cible

La population cible de MYLOTARG correspond à l'ensemble des patients de 15 ans et plus atteints d'une LAM CD33+, de novo, à l'exception de la LAP, naïfs de traitements.

Selon les données d'incidence des LAM issues du rapport de l'INVS de 2012<sup>6</sup> et malgré les réserves sur l'approche d'extrapolation à la population française de données anciennes, provenant des registres Francim, le nombre de cas incident de LAM en France s'élèverait à 2 791 patients dont 2 701 sont âgés de 15 ans et plus. D'après ce rapport, le nombre de nouveau cas de leucémie aigue promyélocytaire (LAP) est de 193 patients/an dont 187 ont plus de 15 ans. Le nombre cas incident de LAM non LAP pour les patients de 15 ans et plus serait donc de 2 514.

Selon une étude allemande de 2014 réalisée sur un registre de patients atteints de LAM, l'expression du CD33 serait détectée à la surface des blastes dans 87,8% des cas<sup>20</sup> soit chez 2 200 patients environ.

Enfin, les LAM de novo représentent environ 65 % des cas de LAM selon l'observatoire français des hémopathies du Limousin<sup>21</sup> et l'observatoire des LAM Nord-Pas-de-Calais Picardie<sup>22</sup>.

**La population cible incidente de MYLOTARG dans l'indication des patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33+, de novo, à l'exception des LAP et naïfs de traitement serait donc au maximum de 1 430 patients par an en France.**

<sup>20</sup> Ehninger, A. et al. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2014;4:e218.

<sup>21</sup> Gourin MP. et al. Le Dossier Communicant de Cancérologie. 2016. Observatoire des hémopathies malignes en Limousin (OHL). Disponible sur : [http://m.rohlim.fr/sites/default/files/files/DCC/2016\\_05\\_20/OHL%202016.pdf](http://m.rohlim.fr/sites/default/files/files/DCC/2016_05_20/OHL%202016.pdf)

<sup>22</sup> Renaud L. et al. De Novo and Secondary Acute Myeloid Leukemia, Real World Data on Outcomes from the French Nord-Pas-De-Calais Picardie Acute Myeloid Leukemia Observatory. Blood. 2016;128:4013

## ► Demandes de données

Compte tenu de l'incertitude associée à l'utilisation de MYLOTARG chez les patients âgés de 15 à 50 ans et du profil de tolérance du médicament, la Commission souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives des patients traités par gemtuzumab ozogamicine dont l'objectif est de connaître le profil des patients traités en pratique réelle d'utilisation.

Ces données devront permettre :

- de décrire les caractéristiques des patients traités et de leur maladie, la durée de traitement,
- d'analyser le devenir des patients en termes de survie (incluant ceux qui auront recours à l'allogreffe de CSH),
- et d'effectuer un suivi de la tolérance principalement concernant l'incidence en vie réelle des MVO et leurs conséquences cliniques.

La Commission souhaite disposer des résultats de cette étude dans un délai maximal de 5 ans. Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.

Par ailleurs, et dans la mesure où ce médicament est disponible dans le cadre du dispositif post-ATU, la CT souhaite que les données cliniques des patients traités soient recueillies durant cette période transitoire sur la base du protocole d'utilisation thérapeutique incluant les caractéristiques des patients, la fréquence des MVO et des arrêts de traitements pour événements indésirables, la survie des patients et le devenir des patients allogreffés. La CT évaluera l'opportunité de réévaluer le médicament sur la base de ces données.

# 012 ANNEXE 1 : CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES DU NCCN ET DE L'ELN

Niveau de risque	Recommandations NCCN	Recommandations ELN
<b>Faible / Favorable</b>	Core Binding Factor: Inv(16) t(16;16) t(8;21) t(15;17)	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD <sup>low</sup> † Biallelic mutated CEBPA
<b>Intermédiaire</b>	Cytogénétique normale +8 seul t(9;11) Autre non défini	Mutated NPM1 and FLT3-ITD <sup>high</sup> † Wild-type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD <sup>low</sup> † (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A‡ Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
<b>Elevé / Défavorable</b>	Caryotype monosomal -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - non t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) Complexe (≥3 anomalies chromosomiques)	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EV11) 25 or del(5q); 27; 217/abn(17p) Complex karyotype,§ monosomal karyotype   Wild-type NPM1 and FLT3-ITD <sup>high</sup> † Mutated RUNX1{ Mutated ASXL1{ Mutated TP53#

# 013 ANNEXE 2 : DEFINITION DES CRITERES DE JUGEMENT UTILISES DANS L'ETUDE ALFA-0701

Variable	Définition
<b>Survie sans événements (SSE)</b>	Durée entre la date de la randomisation et la date du premier événement (échec de l'induction, rechute ou décès), quelle qu'en soit la cause.  <i>La SSE a été évaluée par les investigateur et analysée à la date de référence du 1<sup>er</sup> aout 2011. Une analyse rétrospective a été effectuée par un comité indépendant suite à une collecte supplémentaire effectuée par Pfizer au 1<sup>er</sup> novembre 2013.</i>
<b>Echec de l'induction</b>	L'échec de l'induction a été déterminé par l'investigateur lors de la ponction de moelle osseuse et définie comme l'échec à atteindre une RC ou RCp ( <i>cf. infra</i> )
<b>Rechute</b>	La rechute a été définie pour les patients ayant atteint une RC (ou RCp), à l'issue de l'induction, par une perte de la réponse, c'est-à-dire un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ présence de blastes <math>\geq 5\%</math> (ponction de moelle osseuse) ou corps d'Auer</li> <li>▪ présence de blastes (hémogramme) non attribuables à la récupération de la moelle osseuse après une chimiothérapie ou G-CSF</li> <li>▪ Maladie extramédullaire, moléculaire ou cytogénétique selon l'investigateur</li> </ul>
<b>Rémissions hématologiques</b>	<p><b>Evaluation par l'investigateur :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Réponse complète (RC) :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absence de cellules blastiques leucémiques dans le sang périphérique et de tumeurs</li> <li>○ <math>&lt; 5\%</math> de cellules blastiques (ponction de moelle osseuse)</li> <li>○ Hémoglobine <math>&gt; 9</math> g/dl, neutrophiles <math>&gt; 1000/\text{mm}^3</math>, plaquettes <math>&gt; 100\ 000/\text{mm}^3</math></li> <li>○ Pas de besoin transfusionnel en globules rouges et plaquettes.</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Réponse complète avec récupération plaquettaire incomplète (RCp) :</u> Critères de la RC et Plaquettes <math>&lt; 100\ 000/\text{mm}^3</math></li> </ul> <p><i>La réponse hématologique a été évaluée par l'investigateur après l'induction, avant chaque cycle de consolidation puis entre 1 à 2 mois après le rétablissement hématologique du dernier cycle de consolidation et tous les 3 mois par la suite.</i></p> <p><b>Evaluation par le comité indépendant :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Réponse Complète (RC) :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absence de cellules blastiques leucémiques dans le sang périphérique et pas de maladie extra médullaire, moléculaire ou cytogénétique selon les investigateurs</li> <li>○ <math>&lt; 5\%</math> de cellules blastiques (moelle osseuse) sans corps d'Auer</li> <li>○ Neutrophiles <math>&gt; 1000/\text{mm}^3</math>, Plaquettes <math>&gt; 100\ 000/\text{mm}^3</math>, sans besoin transfusionnel</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Réponse Complète avec récupération plaquettaire incomplète (RCp) :</u> Critères de la RC et Plaquettes <math>&lt; 100\ 000/\text{mm}^3</math></li> </ul>
<b>Survie Globale (SG)</b>	Durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Les patients vivants ont été censurés à la dernière date de suivi ou la date de référence du 30 avril 2013 (analyse finale).
<b>Survie sans rechute (SSR)</b>	Pour les patients en RC/RCp, la SSR est définie comme la durée entre la date de rémission (RC/RCp) et la date de rechute ou de décès, qu'elle qu'en soit la cause.  <i>Pour l'analyse principale (au 1<sup>er</sup> aout 2011), la SSR a été définie selon la date de rechute selon les investigateurs.</i>
<b>Maladie résiduelle minimale (MRD)</b>	La MRD a été mesurée selon l'expression NPM1mut et/ou WT1 dans la moelle osseuse et dans le sang périphérique pour les patients en RC ou RCp. L'expression NPM1mut et WT ont été déterminées par une technique de PCR quantitative en temps réel sur un échantillon de moelle osseuse. La MRD a été définie comme « négative » si : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapport NPM-1mut/100xABL <math>&lt; 0,1\%</math> (sang périphérique et moelle osseuse)</li> <li>- Rapport WTA1/100xABL <math>&lt; 0,5\%</math> (sang périphérique) ou <math>&lt; 2,5\%</math> (moelle osseuse)</li> </ul>