

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
27 février 2019***Date d'examen par la Commission : 5 décembre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 9 janvier 2019  
a fait l'objet d'une audition le 27 février 2019.***daunorubicine/cytarabine****VYXEOS 44 mg/100mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion****Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 588 2 3)**

Laboratoire JAZZ PHARMACEUTICALS

|                      |  |
|----------------------|--|
| Code ATC             | <b>L01XY01 (association d'agents antinéoplasiques)</b>   |
| Motif de l'examen    | <b>Inscription</b>   |
| Liste concernée      | <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>  |
| Indication concernée | <b>« VYXEOS est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC). »</b> |

***Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint***

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| SMR                                   | <p>Important dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC), <u>uniquement chez les patients âgés de 60 à 75 ans.</u></p>  |
| ASMR                                  | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de VYXEOS par rapport à un protocole de chimiothérapie comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 » en induction et « 2+5 » en consolidation) en termes de survie globale avec un gain de 3,6 mois, chez des patients âgés de 60 à 75 ans atteints de LAM secondaire à un traitement (LAM-t) ou de LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC),</li> <li>- des incertitudes sur la quantité d'effet apportée spécifiquement par VYXEOS en termes de survie globale par rapport à un protocole comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 » en induction et « 2+5 » en consolidation), dans la mesure où les patients ont pu recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seul traitement curatif, dans les deux groupes de traitement et en l'absence d'informations sur les conditions d'accès à la greffe dans chaque groupe et de donnée de morbi-mortalité post-greffe (en particulier mortalité post-greffe non liée à la rechute),</li> <li>- de la fréquence plus élevée d'événements indésirables graves sous VYXEOS (59% versus 43% avec daunorubicine + cytarabine en association libre), avec notamment davantage de sepsis ayant mené au décès,</li> <li>- de l'absence de donnée de qualité de vie recueillie au cours de l'étude,</li> </ul> <p>la Commission considère que VYXEOS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à un protocole de chimiothérapie comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 » en induction et « 2+5 » en consolidation).</p> |
| ISP                                   | <p>VYXEOS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.</p>  |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>VYXEOS est un traitement de première intention uniquement pour les patients âgés de 60 à 75 ans ayant une LAM secondaire à un traitement (LAM-t) ou avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) nouvellement diagnostiquée <u>et</u> éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive, conformément aux critères d'inclusion de l'étude, à l'exception de la LAM avec mutation FLT3 éligible à un traitement par midostaurine (RYDAPT) en l'absence de donnée comparative par rapport à celle-ci et au regard du faible nombre de patients inclus dans l'étude pivot exprimant la mutation FLT3 (environ 15%).</p> <p>La Commission souligne toutefois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence de donnée comparative versus la stratégie thérapeutique comportant le schéma standard « 3+7 » (association libre de daunorubicine et cytarabine) en induction suivi d'une consolidation par cytarabine, en particulier cytarabine à haute dose (HidAC) dans les LAM de pronostic favorable, utilisée en pratique dans certains centres français,</li> <li>- les incertitudes sur l'apport de VYXEOS chez les patients non éligibles à la greffe de CSH, seul traitement curatif, au regard du schéma de l'étude pivot.</li> <li>- la fréquence plus élevée d'événements indésirables graves sous VYXEOS observés dans les essais cliniques (59 % versus 43% avec daunorubicine et cytarabine en association libre), avec notamment davantage de sepsis ayant mené au décès et davantage d'hémorragies (tous grades) avec VYXEOS (74,5% versus 59,6% avec daunorubicine + cytarabine en association libre).</li> </ul>   |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|  |  |
|--|--|
| AMM  | 23 août 2018 (procédure centralisée)   |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>Médicament réservé à l'usage hospitalier<br>Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang<br>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement<br>Médicament orphelin (depuis le 11 janvier 2012)<br>ATU nominatives (depuis le 13 avril 2018) et ATU de cohorte (du 27 juillet 2018 au 26 septembre 2018) |
| Classification ATC   | 2018<br>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs<br>L01 Agents antinéoplasiques<br>L01X Autres agents antinéoplasiques<br>L01XY Associations d'agents antinéoplasiques<br>L01XY01 Cytarabine-daunorubicine  |

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité VYXEOS dans le cadre de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Ce médicament a obtenu une AMM centralisée dans l'indication : « traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) ». Le laboratoire sollicite le remboursement dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM, à savoir uniquement chez les patients adultes âgés de 60 ans et plus.

En France, VYXEOS a été disponible dans le cadre d'ATU nominatives à compter du 13 avril 2018. Puis une ATU de cohorte<sup>1</sup> a été octroyée par l'ANSM le 27 juillet 2018 dans l'indication « traitement de première ligne des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) secondaire à un traitement (LAMt) ou une leucémie aiguë myéloblastique avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAMm) » (indication correspondant à celle de l'AMM).

VYXEOS (CPX-351) est une formulation liposomale combinant la daunorubicine et la cytarabine selon un ratio molaire fixe 1:5.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« VYXEOS est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC). »

<sup>1</sup><https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/VYXEOS-44-mg-100-mg-poudre-pour-solution-a-diluer-pour-perfusion>

## 04 POSOLOGIE

« Le traitement par VYXEOS doit être instauré et administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments de chimiothérapie.

La posologie de VYXEOS est différente de celles de la daunorubicine injectable et de la cytarabine injectable et VYXEOS ne doit pas être interchangé avec d'autres produits contenant de la daunorubicine et/ou de la cytarabine (voir rubrique 4.4).

### Posologie

La posologie de VYXEOS est basée sur la surface corporelle (SC) du patient, conformément au schéma ci-dessous :

| Traitement                | Schéma posologique   |
|---------------------------|--|
| <b>Première induction</b> | daunorubicine 44 mg/m <sup>2</sup> et cytarabine 100 mg/m <sup>2</sup> les jours 1, 3 et 5 |
| <b>Seconde induction</b>  | daunorubicine 44 mg/m <sup>2</sup> et cytarabine 100 mg/m <sup>2</sup> les jours 1 et 3    |
| <b>Consolidation</b>      | daunorubicine 29 mg/m <sup>2</sup> et cytarabine 65 mg/m <sup>2</sup> les jours 1 et 3     |

### Schéma posologique recommandé pour l'induction d'une rémission

Le schéma posologique recommandé de VYXEOS est de (44 mg/ 100 mg)/m<sup>2</sup>, administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes :

- les jours 1, 3 et 5 du premier cycle d'induction ;
- les jours 1 et 3 du second cycle d'induction, si nécessaire.

Un second cycle d'induction peut être administré chez les patients qui ne présentent pas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable. L'obtention d'une moelle osseuse d'aspect normal peut nécessiter plus d'un cycle d'induction. Le recours à un second cycle d'induction est déterminé par la réponse confirmée par myélogramme après le premier cycle d'induction. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient continue à en bénéficier ou jusqu'à la progression de la maladie, avec un maximum de deux cycles d'induction.

### Schéma posologique recommandé pour la consolidation

Le premier cycle de consolidation doit être administré 5 à 8 semaines après le début de la dernière induction.

Le schéma posologique recommandé de VYXEOS est de (29 mg / 65 mg)/m<sup>2</sup>, administrés en perfusion intraveineuse de 90 minutes :

- les jours 1 et 3 des cycles de consolidation, si nécessaire.

Un traitement de consolidation est recommandé chez les patients ayant obtenu une rémission avec une récupération du taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) > 500 /μL et du taux de plaquettes ≥ 50 000/μL en l'absence de toxicité inacceptable. Un autre cycle de consolidation peut être administré dans les 5 à 8 semaines suivant le début du premier cycle de consolidation chez les patients qui ne présentent pas de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient continue à en bénéficier ou jusqu'à la progression de la maladie, avec un maximum de deux cycles de consolidation. »

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>2</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 71 ans<sup>3</sup>. En France l'incidence de la LAM a été estimée à 2 791 nouveaux cas en 2012<sup>3</sup>.

La nouvelle classification de l'OMS<sup>2</sup> permet de distinguer différents types de LAM selon leurs caractéristiques cytogénétiques (translocations, inversions) et/ou moléculaires (réarrangements et mutations génétiques). On en distingue ainsi 4 types :

- les LAM caractérisées par des anomalies génétiques récurrentes,
- les LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies,
- les LAM secondaires à des traitements,
- 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...).

D'une façon générale, ces maladies sont de mauvais pronostic et les taux de rémission complète (RC) sont d'environ 50 % chez les patients âgés nouvellement diagnostiqués en première induction<sup>4,5</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 % et chute jusqu'à 3 à 8 % chez les patients de plus de 60 ans<sup>6</sup>.

L'*European Leukaemia Net* (ELN) et le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) ont proposé des classifications pronostiques selon le type de réarrangements cytogénétiques et/ou moléculaires permettant de classer les patients selon leur niveau de risque (faible/favorable, intermédiaire et élevé/défavorable). On distingue par ailleurs 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...). A noter que compte tenu de la fréquence et du type d'anomalies cytogénétiques associées aux LAM secondaires, ces formes ont généralement un pronostic plus péjoratif que les formes dites « de novo »<sup>7,8,9</sup>.

<sup>2</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>3</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>4</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>5</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>6</sup> Maynadié M et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica* 2013;98:230-8.

<sup>7</sup> Larson RA. Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007; 20: 29-37.

<sup>8</sup> Kayser S. et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117:2137-45.

<sup>9</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.

Selon les dernières recommandations européennes et internationales<sup>10,11</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). Les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive étant pour majorité représentés par des patients ECOG > 2 et/ou à risque élevé/défavorable selon les classifications pronostiques.

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 [DNR], idarubicine ou mitoxantrone) et 7 jours de cytarabine (AraC) en continu.

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.

Depuis le 18/09/2017, une AMM a été octroyée à un inhibiteur de tyrosine kinase, la midostaurine (RYDAPT), 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. L'indication de l'AMM n'est pas restreinte aux LAMs de novo cependant aucune donnée n'est disponible avec RYDAPT chez les patients ayant une LAM secondaire ou avec anomalies associées aux myélodysplasies, ces patients ayant été exclus de l'étude pivot. Par ailleurs le 19/04/2018, une AMM a été octroyée au MYLOTARG, en association avec la daunorubicine et la cytarabine dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de LAM CD33+ **de novo** à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement.

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 péjoratif des patients atteints de LAM et plus particulièrement lorsqu'il s'agit des formes de LAM secondaires à un traitement ou des LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies et des alternatives disponibles; le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert dans le traitement des formes secondaires de la LAM nouvellement diagnostiquée.

---

<sup>10</sup> National Comprehensive Cancer Institute. Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guidelines. Version 2, 2018

<sup>11</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 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

VYXEOS étant indiqué dans les LAM secondaires à un traitement (LAM-t) et LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) (cf. AMM), ses comparateurs médicamenteux sont donc les protocoles de chimiothérapies intensives (induction et consolidation) recommandés pour les patients naïfs de traitement. On distingue principalement le protocole d'induction « 3 + 7 » associant une anthracycline et la cytarabine suivi d'une consolidation par cytarabine.

| NOM (DCI)<br>Laboratoire  | Indication   | Date de l'avis   | SMR                          | Libellé d'ASMR  | Prise en charge |
|---|--|--|------------------------------|---|-----------------|
| <b>CERUBIDINE</b><br>(daunorubicine)<br>Sanofi-Aventis                          | - Leucémies aiguës.<br>- Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë<br>- [...]   | <b>02/02/2005</b><br>(RI)                              | <b>Important</b>             | <b>NA</b><br>(AMM nationale en date du 04/12/1997 antérieure au décret régissant l'ASMR)  | Oui             |
| <b>Idarubicine, solution pour perfusion</b><br>(ZAVEDOS et générique)<br>Pfizer | Leucémies aiguës myéloblastiques   | 28/10/1998<br>(AMM nationale)                          | <b>Important</b>             | AMM datant du 28 octobre 1995, donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR   | Oui             |
| <b>NOVANTRONE</b><br>(mitoxantrone)<br>Meda Pharma<br><br>et ses génériques     | La mitoxantrone est indiquée dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez l'adulte  | <b>16/12/2015</b><br>(inscription mitoxantrone ACCORD) | <b>Important</b>             | <b>NA</b><br>(AMM en procédure de reconnaissance mutuelle en date du 31/01/1985 antérieure au décret régissant l'ASMR).   | Oui             |
| <b>ARACYTINE</b><br>(cytarabine)<br>Pfizer<br><br>et ses génériques             | - Leucémies aiguës<br>- Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë   | <b>06/01/2016</b><br>(RI)                              | <b>Important</b>             | <b>NA</b><br>(AMM nationale en date du 29/11/1976 antérieure au décret régissant l'ASMR)  | Oui             |
| <b>RYDAPT</b><br>(midostaurine)<br>Novartis Pharma                              | 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><br>(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 amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule et sans phase d'entretien. | Oui             |
| <b>MYLOTARG</b><br>(gemtuzumab ozogamicine)<br>Pfizer                           | Patients âgés de 15 ans et plus atteints de LAM CD33+ de novo à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement, en association avec la daunorubicine et la cytarabine.  | <b>19/04/2018</b><br>(Date de l'AMM)                   | <b>En cours d'évaluation</b> |   |                 |

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

A noter que :

- l'indication de l'AMM de RYDAPT n'est pas restreinte aux LAMs de novo cependant :
  - o aucune donnée n'est disponible avec RYDAPT chez les patients ayant une LAM secondaire à un traitement, ces patients ayant été exclus de l'étude pivot,
  - o les données chez les patients avec antécédents de SMD sont très limitées (moins de 5% de patients inclus dans l'étude pivot).

- bien que MYLOTARG soit indiqué dans les LAM CD33+ **de novo** des patients âgés de 15 ans et plus, cette indication n'exclut pas le sous-groupe de patients ayant une LAM **de novo** avec anomalies cytogénétiques caractéristiques des myélodysplasies, concernés par l'indication de VYXEOS.

Par ailleurs, azacitidine (VIDAZA) est indiqué pour le traitement des patients adultes non éligibles à une greffe de CSH. Cette spécialité a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale<sup>12</sup>, elle n'est donc pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de VYXEOS.

La decitabine (DACOGEN) est indiquée pour le traitement des patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, non candidats à une chimiothérapie d'induction standard et ne peut à ce titre pas être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent, cette spécialité avait par ailleurs obtenu un SMRi dans cette indication<sup>13</sup>.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

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

### ► Conclusions

**Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM à l'étranger

| Pays              | AMM   |   |
|-------------------|---|---|
|                   | OUI/NON<br>Si non pourquoi  | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte   |
| <b>Etats-Unis</b> | 3 août 2017   | VYXEOS <sup>®</sup> is a liposomal combination of daunorubicin, an anthracycline topoisomerase inhibitor, and cytarabine, a nucleoside metabolic inhibitor, that is indicated for the treatment of adults with newly-diagnosed therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC). |
| <b>Canada</b>     | Dépôt d'un dossier d'enregistrement prévu au troisième trimestre 2018 | NA  |
| <b>Japon</b>      | Dépôt d'un dossier d'enregistrement prévu en 2019                     | NA  |

<sup>12</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>13</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)



► **Prise en charge à l'étranger**

| Pays               | AMM   |   |
|--------------------|---|---|
|                    | OUI/NON<br>Si non pourquoi                                | Population(s)<br>Celle de l'AMM ou restreinte |
| <b>Allemagne</b>   | Evaluation en cours                                       | Non précisé par le laboratoire                |
| <b>Royaume-Uni</b> | Oui   | Celle de l'AMM                                |
| <b>Pays-Bas</b>    | Soumission prévue d'ici<br>fin d'année 2018               | Non précisé par le laboratoire                |
| <b>Belgique</b>    | Soumission prévue d'ici<br>fin d'année 2018               | Non précisé par le laboratoire                |
| <b>Espagne</b>     | Soumission prévue d'ici<br>fin d'année 2018/début<br>2019 | Non précisé par le laboratoire                |
| <b>Italie</b>      | Evaluation en cours                                       | Non précisé par le laboratoire                |

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

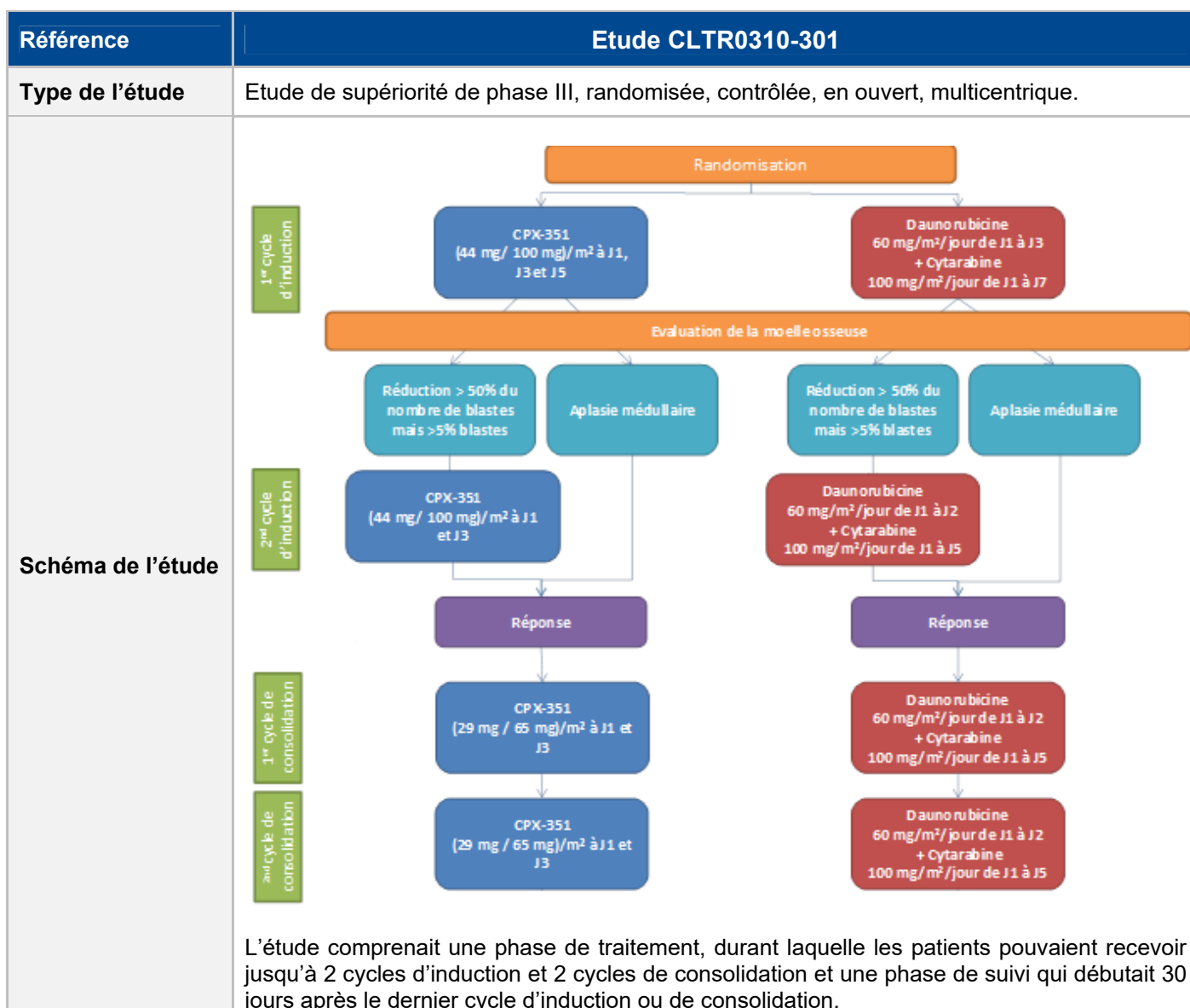
Les données cliniques reposent sur :

- Les résultats de l'étude pivot CLTR0310-301<sup>14</sup> phase III, randomisée, ouverte, multicentrique, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de CPX-351 (VYXEOS) versus une chimiothérapie intensive associant la daunorubicine à la cytarabine, dans une stratégie thérapeutique comportant une phase d'induction et une phase de consolidation.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude pivot CLTR0310-301

##### 8.1.1.1 Méthode



<sup>14</sup> Lancet JE et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2018 Sep 10;36(26):2684-2692.

|  |  |
|--|--|
| <b>Date et durée de l'étude</b>        | Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 13 décembre 2012<br>Date de référence pour l'analyse du critère de jugement principal : 31 décembre 2015<br>Durée de suivi : Début 30 jours après le dernier cycle d'induction ou de consolidation et pouvant aller jusqu'à 5 ans après la randomisation.  |
| <b>Objectif principal de l'étude</b>   | Démontrer la supériorité de VYXEOS (CPX-351= combinaison liposomale de daunorubicine et cytarabine selon un ratio molaire fixe 1 : 5) par rapport à une association libre de daunorubicine et cytarabine (schéma « 3+7 » en traitement d'induction et schéma « 2+5 » en traitement de consolidation), en termes de survie globale chez des patients de 60 à 75 ans atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC).   |
| <b>Cadre et lieu de l'étude</b>        | Etats-unis (35 centres), Canada (4 centres)  |
| <b>Critères d'inclusion</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patients âgés de <math>\geq 60</math> ans et de <math>\leq 75</math> ans au moment du diagnostic de la LAM définie selon les critères OMS de présence de <math>\geq 20\%</math> de blastes dans le sang périphérique ou moelle osseuse) et avec confirmation de : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LAM secondaire à un traitement (LAM-t) avec des antécédents documentés de traitement cytotoxique ou de radiothérapie ionisante antérieurs pour une maladie non associée à la LAM,</li> <li>○ LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique (LAM<sub>SMD</sub>) avec antécédents documentés de SMD sur un myélogramme,</li> <li>○ Leucémie myélomonocytaire chronique transformée en LAM (LAM<sub>LMMC</sub>) avec antécédents documentés de LMMC avant la transformation en LAM,</li> <li>○ LAM <i>de novo</i> avec anomalies cytogénétiques caractéristiques des myélodysplasies (selon les critères OMS 2008)</li> </ul> </li> <li>▪ Score de performance ECOG de 0 à 2</li> <li>▪ Paramètres biologiques : Créatinine sérique <math>&lt; 2,0</math> mg / mL, bilirubine totale sérique <math>&lt; 2,0</math> mg / dL, ALAT ou ASAT sériques <math>&lt; 3</math> fois la LSN (limite supérieure de la normale)*</li> <li>▪ Fonction cardiaque <math>\geq 50\%</math> par échocardiographie ou ventriculographie isotopique</li> <li>▪ Les patients atteints d'une 2<sup>ème</sup> tumeur maligne en rémission pouvaient être éligibles s'il existait une preuve clinique de stabilité de la maladie pendant une période <math>\geq 6</math> mois de chimiothérapie cytotoxique, documentée par imagerie, études de marqueurs tumoraux, etc. Les patients maintenus sous traitement à long terme sans chimiothérapie, par exemple hormonothérapie, étaient éligibles.</li> </ul> <p><i>*En cas d'enzymes hépatiques élevées au-dessus de la LSN et liées à la maladie, alors des taux plus élevés d'ALAT et d'ASAT pouvaient être acceptés.</i></p> |
| <b>Principaux critères d'exclusion</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exceptés les patients atteints de leucémie myélomonocytaire chronique acutisée en LAM<sub>LMMC</sub> (patients inclus), patients ayant des antécédents de syndromes myéloprolifératifs (thrombocytémie essentielle, maladie de Vaquez ou myélofibrose primitive) avant le diagnostic de LAM, associés ou non à un syndrome myélodysplasique (SMD).</li> <li>▪ Leucémie promyélocytaire aiguë [t (15; 17)] ou cytogénétique favorable, y compris t (8; 21) ou inv16 connue au moment de la randomisation.</li> <li>▪ Leucémie active avec atteinte du système nerveux central.</li> <li>▪ Patients ayant une deuxième tumeur maligne active (non contrôlée, métastatique).</li> <li>▪ Patients ayant préalablement reçu des traitements d'induction de la LAM; seule l'hydroxyurée est autorisée pour le contrôle des numérations globulaires. Par exemple, un patient avec un SMD qui a changé le schéma posologique de l'agent hypométhylant après le diagnostic de LAM est exclu. Les thérapies de prise en charge classique de la LAM, telle que la cytarabine seule (<math>&gt; 1</math> g / m<sup>2</sup> / jour) ou la cytarabine associée à une anthracycline ainsi que la greffe de CSH antérieure étaient également exclues.</li> <li>▪ L'administration de tout traitement pour un SMD (conventionnel ou expérimental) devait être terminée depuis au moins deux semaines avant la première dose du médicament du protocole. En cas de maladie à prolifération rapide, l'utilisation d'hydroxyurée était autorisée jusqu'à 24 heures avant le début du traitement du protocole. Les toxicités associées à un traitement antérieur pour un SMD devaient être contrôlées c'est-à-dire de grade 1 ou moins avant le début du traitement.</li> <li>▪ Patients ayant reçu une exposition cumulée antérieure aux anthracyclines <math>\geq 368</math> mg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>  |

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Traitements</b></p>                                   | <p><b><u>Phase d'induction :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>1<sup>er</sup> cycle d'induction</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Groupe VYXEOS (CPX-351) : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ (44mg/100mg)/m<sup>2</sup> en perfusion I.V. de 90 minutes à J1, J3 et J5</li> </ul> </li> <li>▪ Groupe contrôle (schéma 3+7) : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daunorubicine (DNR) 60 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion I.V. de 15 minutes de J1 à J3</li> <li>○ + Cytarabine (AraC) 100 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion I.V. continue de J1 à J7</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ <u>2<sup>nd</sup> cycle d'induction optionnel</u></li> </ul> <p>Le second cycle d'induction était fortement recommandé, après évaluation de la moelle osseuse*, chez les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse pendant le premier cycle d'induction (RC ou de RCi) et était obligatoire chez les patients ayant obtenu une diminution supérieure à 50 % du taux de blastes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Groupe VYXEOS (CPX-351) : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ (44mg/100mg)/m<sup>2</sup> en perfusion I.V. de 90 minutes à J1 et J3</li> </ul> </li> <li>▪ Groupe contrôle : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daunorubicine (DNR) 60 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion I.V. de 15 minutes de J1 à J2</li> <li>○ + AraC 100 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion I.V. continue de J1 à J5</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Phase de consolidation :</u></b></p> <p>La décision d'un traitement de consolidation, chez les patients présumés répondeurs, était laissée à la discrétion de l'investigateur local et précédait l'évaluation externe de la réponse au traitement (par un expert indépendant). Ce traitement post-réponse reposait sur un voire deux cycles de chimiothérapie de consolidation ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). A noter que la greffe de CSH pouvait se substituer ou s'ajouter à la chimiothérapie de consolidation (GCSH post-consolidation).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>1 à 2 cycles de consolidation**</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Groupe VYXEOS (CPX-351) : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ (29mg/65mg)/m<sup>2</sup> en perf IV de 90 minutes à J1 et J3</li> </ul> </li> <li>▪ Groupe contrôle (schéma 2+5) : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Daunorubicine (DNR) 60 mg/m<sup>2</sup>/j en perf IV de 15 minutes de J1 à J2</li> <li>○ + AraC 100 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion IV continue de J1 à J5</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Traitements concomitants autorisés :</u></b></p> <p>Les traitements (prophylactiques ou curatifs) d'une hypersensibilité, d'une infection ainsi que les facteurs de croissance étaient autorisés au cours de l'étude.</p> <p><i>* En cas de moelle osseuse non contributive, un nouvel examen de moelle à distance (5-10 j) pouvait être programmé en prévision d'un éventuel second cycle d'induction.</i></p> <p><i>** Chez les patients dont l'exposition cumulée aux anthracyclines était <math>\geq 500</math> mg/m<sup>2</sup>, le traitement consolidation était basé sur 2 cycles de cytarabine à dose intermédiaire 1,5 g/m<sup>2</sup> BID à J1, J3 et J5.</i></p> |
| <p><b>Critère de jugement principal</b></p>                 | <p><b><u>Survie globale (SG)</u></b>, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause.</p>   |
| <p><b>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b><u>Taux de réponse au traitement (RC)</u></b>, définie comme la proportion de patients ayant une RC* dès la fin de la phase d'induction (incluant 1 ou 2 cycles si nécessaire), ou une RCi** à la fin de la phase d'induction et une RC durant ou après la phase de consolidation.</li> <li>▪ <b><u>Taux de réponse au traitement (RC+RCi)</u></b>, définie comme la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC)* ou réponse complète avec récupération hématologique incomplète (RCi)** <u>à la fin de la phase d'induction</u> (incluant 1 ou 2 cycles si nécessaire).</li> </ul> <p>A noter que les réponses rapportées dans cet essai étaient celles confirmées par un évaluateur indépendant, après que tous les patients aient complété leur traitement (induction + consolidation).</p> <p><i>* RC = nombre de blastes dans la moelle osseuse &lt; 5%; l'absence de blastes avec des corps</i></p>   |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>d'Auer; l'absence de maladie extra-médullaire; un nombre absolu de neutrophiles <math>\geq 1,0 \times 10^9 / L</math>; une numération plaquettaire <math>\geq 100 \times 10^9 / L</math> (et une non dépendance aux transfusions de globules rouges).</p> <p>** RCi = Critères de la RC à l'exception d'une neutropénie résiduelle (<math>&lt; 1,0 \times 10^9 / L</math>) ou thrombopénie résiduelle (<math>&lt; 100 \times 10^9 / L</math>).</p>   |
| Parmi les autres critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Survie sans événement (SSE)</b>, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date d'échec du traitement d'induction (maladie persistante) ou la date de rechute après obtention d'une réponse (RC ou RCi) ou la date du décès (toute cause), quel que soit l'événement survenant le premier. Les patients ayant reçu une greffe ou un traitement de rattrapage ont été censurés de l'analyse.</li> <li>▪ <b>Durée de réponse</b>, évaluée uniquement chez les patients répondeurs et définie comme la durée entre la date de réponse (RC ou RCi) et la date de rechute ou du décès (toute cause).</li> <li>▪ <b>Proportion de patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)</b> après le traitement d'induction.</li> <li>▪ <b>Tolérance</b></li> </ul>   |
| Taille de l'échantillon                           | <p>Il était prévu d'inclure 300 patients pour disposer d'au moins 270 patients évaluable pour l'analyse du critère de jugement principal (en considérant un taux de patients non éligibles ou de retrait du consentement de 10% maximum).</p> <p>Selon l'hypothèse de survie globale dans le groupe contrôle de 0,526 année (soit environ 6,3 mois), 236 décès étaient nécessaires pour mettre en évidence un Hazard Ratio (HR) de 0,635 entre les 2 groupes, avec une puissance de 93,7% et un risque alpha unilatéral de 0,025.</p>   |
| Méthode de randomisation                          | <p>Randomisation selon le ratio 1:1 et stratifiée selon l'âge (60 à 69 ans et 70 à 75 ans) et le sous-type de LAM :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LAM secondaire à un traitement (LAM-t)</li> <li>○ LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique (LAM<sub>SMD</sub>)</li> <li>○ Leucémie myélomonocytaire chronique transformée en LAM (LAM<sub>LMC</sub>)</li> <li>○ LAM de novo avec anomalies cytogénétiques caractéristiques des myélodysplasies</li> </ul>   |
| Méthode d'analyse des résultats                   | <p><b>Méthodes d'analyse</b></p> <p>Les analyses de la survie globale, réponse au traitement (RC et RC+RCi), survie sans événement, et de la durée de réponse ont été réalisées une fois l'atteinte du nombre d'événements nécessaires (décès) pour l'évaluation du critère principal (la survie globale).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Survie globale (SG) (critère de jugement principal)</b>: L'analyse principale de la SG a été réalisée dans la population ITT. La SG de VYXEOS (CPX-351) a été comparée à celle du traitement standard par un test unilatéral du log-rank stratifié sur les facteurs de stratification lors de la randomisation (l'âge et le sous-type de LAM). Les médianes de SG et les intervalles de confiance à 95% associés ont été estimés à partir de la méthode de Kaplan-Meier. Les HR stratifiés ont été estimés à partir d'un modèle de Cox stratifié.</li> </ul> <p>Une analyse de sensibilité exploratoire de la SG a été réalisée en censurant les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) à la date de la transplantation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Taux de réponse (critère hiérarchisé par amendement au protocole en date du 12 mars 2013)</b> : La comparaison entre les groupes a été réalisée en utilisant un test unilatéral de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur les facteurs de stratification lors de la randomisation.</li> <li>▪ <b>Survie sans événement (SSE), durée de la réponse, proportion de patients ayant reçu une greffe de CSH et proportion de patients obtenant un état sans leucémie morphologique (autres critères secondaires)</b> : La comparaison entre les groupes a été réalisée en utilisant un test unilatéral du log-rank stratifié sur les facteurs de stratification lors de la randomisation. Les médianes de SSE et les intervalles de confiance à 95% associés ont été estimés à partir de la méthode de Kaplan-Meier. Les HR stratifiés ont été estimés à partir d'un modèle de Cox stratifié</li> </ul> <p><b>Principaux amendements au protocole (en date du 12 mars 2013)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Augmentation de la taille de l'échantillon avec 300 patients à inclure versus 240 initialement en vue d'augmenter la puissance de l'étude.</li> </ul> |

- Evaluation du taux de réponse de la réponse au traitement en suivant une procédure hiérarchique de statistiques afin de contrôler l'inflation du risque  $\alpha$ .
- Ajout de la possibilité d'une phase de consolidation chez les patients dont l'exposition cumulée aux anthracyclines était  $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup> basée sur 2 cycles de cytarabine à dose intermédiaire.
- Evaluation de la tolérance de VYXEOS (CPX-351) en tant qu'objectif secondaire au lieu d'objectif primaire comme initialement prévu

### 8.1.1.2 Résultats

#### ► Répartition des patients

Au total, 309 patients ont été randomisés (dont 153 patients dans le groupe VYXEOS et 156 patients dans le groupe contrôle daunorubicine plus cytarabine en association libre). A noter que 5 patients randomisés dans le groupe contrôle ont retiré leur consentement et n'ont donc pas reçu leur traitement.

Parmi les 304 patients ayant reçu un premier cycle d'induction, environ un tiers ont reçu un second cycle d'induction (n=48/153; 31,4% dans le groupe VYXEOS versus n=51/156; 33,8% dans le groupe contrôle). De même, 42/153 patients (32,0%) du groupe VYXEOS et 32/156 patients (21,2%) du groupe contrôle ont reçu un premier cycle de consolidation et respectivement 23/153 patients (15,0%) et 12/156 patients (7,9%) ont reçu un deuxième cycle de consolidation. Au final, 22/153 patients du groupe VYXEOS (14,4 %) et 10/156 patients (6,4 %) du groupe contrôle ont terminé leur traitement comme prévu au protocole.

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

D'une façon générale, les caractéristiques cliniques ou démographiques des patients ont été similaires entre les 2 groupes (cf. tableau 1). L'âge médian et moyen des patients était de 68 ans (Min, Max : 60, 75). La majorité des patients était des hommes (61%) et avait un statut de performance ECOG de 0 ou 1 (88%).

Les sous-types de LAM ont été les LAM<sub>SMD</sub> précédemment traitées ou non par des agents hypométhylants (34 et 13%), les LAM de novo avec des anomalies cytogénétiques associées à un SMD (25%) et les LAM secondaires à un traitement LAMt (20%). Plus d'un tiers des patients avaient une LAM de risque intermédiaire (39,4%) et environ la moitié des patients avaient une LAM de risque défavorable selon la classification cytogénétique NCCN (47% pour le groupe VYXEOS versus 53,2% pour le groupe contrôle). A noter que la mutation FLT3 a été détectée chez 14,4% des patients sous VYXEOS et 13,5% des patients du groupe contrôle.

**Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (étude CLTR0310-301)**

|   | Groupe VYXEOS<br>(N = 153) | Groupe contrôle<br>(N = 156) |
|---|----------------------------|------------------------------|
| <b>Caractéristiques démographiques</b>  |                            |                              |
| Age moyen   | 67,8                       | 67,7                         |
| 60 à 69 ans, n (%)  | 96 (62,7)                  | 102 (65,4)                   |
| 70 à 75 ans, n (%)  | 57 (37,3)                  | 54 (34,6)                    |
| Hommes – n (%)  | 94 (61,4)                  | 96 (61,6)                    |
| <b>Caractéristiques cliniques</b>   |                            |                              |
| <b>ECOG PS – n (%)</b>  |                            |                              |
| 0   | 37 (24,2)                  | 45 (28,8)                    |
| 1   | 101 (66,0)                 | 89 (57,1)                    |
| 2   | 15 (9,8)                   | 22 (14,1)                    |
| <b>Sous-type de LAM – n (%)</b>   |                            |                              |
| Leucémie myélomonocytaire chronique transformée en LAM (LAM <sub>LMMC</sub> ) | 11 (7,2)                   | 12 (7,7)                     |
| LAM de novo avec des anomalies cytogénétiques associées à un SMD              | 41 (26,8)                  | 37 (23,7)                    |
| LAM <sub>SMD</sub> précédemment traitée par des                               | 50 (32,7)                  | 55 (35,3)                    |

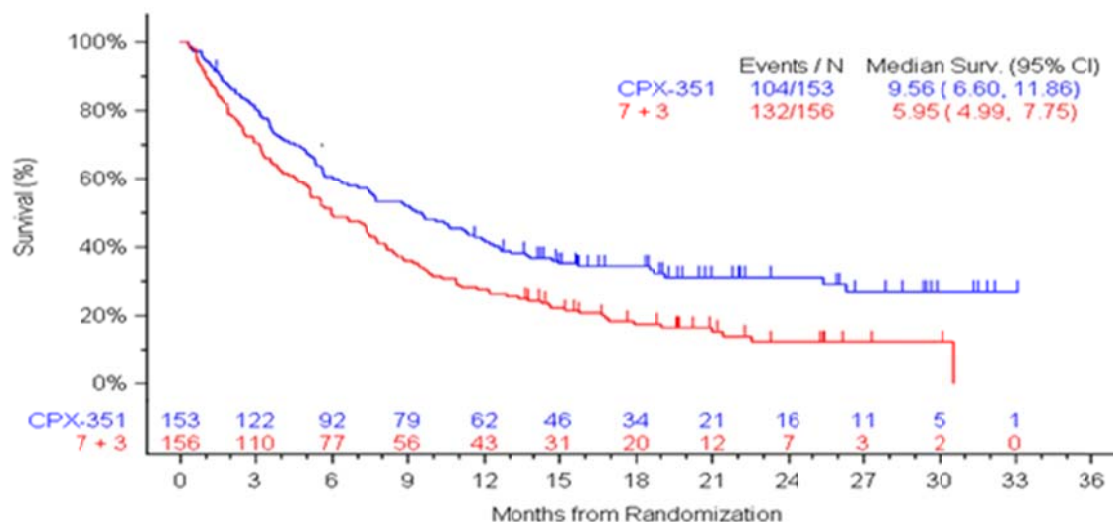
|   |           |           |
|---|-----------|-----------|
| agents hypométhylants   |           |           |
| LAM <sub>SMD</sub> non précédemment traitée par des agents hypométhylants | 21 (13,7) | 19 (12,2) |
| LAM secondaire à un traitement (LAM <sub>t</sub> )                        | 30 (19,6) | 33 (21,2) |
| <b>Maladie extra-médullaire – n (%)</b>                                   | 5 (3,3)   | 5 (3,2)   |
| <b>Mutations génétiques</b>   |           |           |
| FLT3  | 22 (14,4) | 21 (13,5) |
| NPM1  | 13 (8,5)  | 12 (7,7)  |
| CEBPA   | 12 (7,8)  | 5 (3,2)   |
| <b>Catégorie de risque (NCCN*) – n (%)</b>                                |           |           |
| Favorable   | 7 (4,9)   | 5 (3,2)   |
| Intermédiaire   | 64 (41,8) | 58 (37,2) |
| Défavorable   | 72 (47,0) | 83 (53,2) |
| Inconnu   | 10 (6,5)  | 10 (6,4)  |
| <b>Patient préalablement exposé à une anthracycline - n (%)</b>           | 6 (3,9)   | 4 (2,6)   |
| Doxorubicine  | 2 (1,3)   | 4 (2,6)   |
| Mitoxantrone  | 3 (2,0)   | 0         |
| Daunorubicine   | 1 (0,7)   | 0         |
| Epirubicine   | 1 (0,7)   | 0         |

\* le risque cytogénétique est basé sur la recommandation du NCCN version 2.2014 pour la LAM

### ► Critère de jugement principal : Survie globale (SG)

A l'issue d'un suivi médian de 20,7 mois (en date du 31/12/2015), la médiane de survie globale a été de 9,56 mois (IC95% [6,6 ; 11,86]) dans le groupe VYXEOS et de 5,95 mois (IC95% [4,99 ; 7,75]) dans le groupe contrôle, soit une différence absolue de +3,61 mois en faveur de VYXEOS (HR = 0,69, IC95% : [0,52 ; 0,90], p = 0,003 ; inférieur au seuil de risque alpha unilatéral de 0,025 prévu au protocole). (Figure 1).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SG (population mITT, 31 décembre 2015)



7 + 3 : groupe traitement conventionnel

#### ▪ Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité censurant les patients à leur date d'allogreffe de CSH a été réalisée et a suggéré une médiane de survie de 7,8 mois pour les patients du groupe VYXEOS versus 5,6 mois pour le groupe contrôle (HR=0,81, IC95% : [0,60 ; 1,09]).

#### ▪ Analyse en sous-groupe

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses de la SG en fonction des sous-groupes planifiés (selon les critères de stratification lors de la randomisation : âge et sous-type de LAM) à l'exception de 2 sous-groupes (cf. annexe2):

- Patients avec LAM<sub>SMD</sub> précédemment traitée par des agents hypométhylants, portant sur 155 patients (HR=0,98, IC95% : [0,64 ; 1,51]).
- Patients avec LAM *de novo* avec des anomalies cytogénétiques associées à un SMD, portant 78 patients (HR=0,71, IC95% : [0,42 ; 1,20]).

#### ► Critères de jugement secondaire hiérarchisés

- **Taux de réponse complète à la fin de la phase de traitement**

La proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) à la fin de la phase d'induction a été significativement supérieure dans le groupe VYXEOS (37,3%) comparativement au groupe contrôle (25,6%) (OR = 1,69 (IC95 : [1,03 ; 2,78] ; p = 0,020, inférieur au seuil de risque alpha unilatéral de 0,025 prévu au protocole).

- **Taux de réponse complète (RC) ou complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) à la fin de la phase de traitement**

Le critère précédent ayant atteint la significativité statistique, l'analyse prévue au protocole du taux de patients avec une réponse (RC + RCi) à la fin de la phase d'induction a été réalisée et a démontré un taux significativement supérieur dans le groupe VYXEOS (47,7%) par rapport au groupe contrôle (33,3%) (IC95 : [1,11 ; 2,81]; p = 0,008, inférieur au seuil de risque alpha unilatéral de 0,025 prévu au protocole).

A noter que toutes les RC ont été obtenues à la fin de la phase d'induction.

#### ► Critères de jugement secondaires exploratoires

Les critères secondaires n'ayant pas été hiérarchisés et aucun contrôle du risque alpha prévu pour tenir compte de la multiplicité des tests, les résultats sont présentés à titre informatif.

- **Survie sans événement (SSE)**

La médiane de SSE a été de 2,53 mois (IC95% : [2,07 ; 4,99]) dans le groupe VYXEOS et de 1,31 mois dans le groupe contrôle (IC95% : [1,08 ; 1,64]) dans le groupe contrôle (HR = 0,74, IC95% : [0,58 ; 0,96]).

- **Proportion de patients ayant reçu une allogreffe**

A noter que les critères d'éligibilité à la greffe dépendaient de l'investigateur local. Dans la population ITT, la proportion de patients ayant reçu une greffe de CSH après le traitement d'induction a été de 34% (n=52/153) dans le groupe VYXEOS et de 25% (n=39/156) dans le groupe contrôle (OR =1,54, IC95% : [0,92 ; 2,56]). La majorité des patients greffés avait un âge inclus entre 60 et 69 ans (57,7% [36/52] pour le groupe VYXEOS et 84,6% [33/39] pour le groupe contrôle) et était répondeur à l'issue de la phase d'induction (76,9% [40/52] pour le groupe VYXEOS et 61,5% [24/39] pour le groupe contrôle). Par ailleurs, la médiane de survie évaluée chez les seuls patients greffés n'a pas été atteinte chez les patients sous VYXEOS versus 10,25 mois pour les patients ayant reçu le protocole standard (analyse non prévue au protocole).

- **Durée de réponse**

La durée médiane de réponse a été de 6,9 mois (IC95% : [4,60 ; 9,23]) dans le groupe VYXEOS et de 6,1 mois (IC95% : [3,45 ; 8,71]) dans le groupe contrôle (HR = 0,77 ; IC95% : [0,47 ; 1,26]).

## 08.2 Qualité de vie

Aucun recueil de donnée de qualité de vie n'a été prévu au protocole dans cette étude réalisée en ouvert.



## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données de tolérance issues de l'étude CLTR0310-301

Au total, au 31/12/2015 (date de gel de base), 304 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont constitué la population de tolérance (n=153 patients du groupe VYXEOS et n=151 du groupe contrôle). La durée médiane d'exposition au traitement au cours de cette étude a été plus longue chez les patients du groupe VYXEOS (19 jours versus 10 jours pour le groupe contrôle). La totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) et la fréquence des arrêts de traitement suite à la survenue d'un EI a été similaire dans les 2 groupes : 2,0% (3/153) dans le groupe VYXEOS et 1,3% (2/151) dans le groupe contrôle.

Les EI les plus fréquemment rapportés ( $\geq 30\%$ ) lors du traitement par VYXEOS ont été, par rapport au groupe contrôle :

- Des neutropénies fébriles (70% versus 72% pour le groupe contrôle) ;
- Des troubles gastro-intestinaux et du métabolisme incluant des diarrhées (46% versus 68%), nausées (49% versus 55%) et constipation (42% versus 40%), diminution de l'appétit (33% versus 41%) ;
- Des troubles généraux du type œdèmes périphériques (41% versus 50%), fatigue (35% pour les deux groupes de traitement) ;
- Des céphalées (35% versus 25%), de la toux (33% versus 22%), des épistaxis (36% versus 18%)

Le pourcentage de patients avec au moins un EI de grade 3 ou 4 a été comparable entre les 2 groupes (71,9% [110/153] pour le groupe VYXEOS et 72% [108/150] pour le groupe contrôle) alors que le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été plus élevé dans le groupe VYXEOS (58,8 % [90/153]) par rapport au groupe contrôle (43,0% [65/151]). Les EI graves les plus fréquents ont été : des neutropénies fébriles (7,8% versus 5,3%), des infections de type sepsis (7,8% versus 3,3%) et des insuffisances respiratoires (7,2% versus 5,3%).

Au total 234 décès ont été rapportés dont 106 dans le groupe VYXEOS (69,3 %) et 128 (84,8 %) dans le groupe contrôle. Ces décès ont été principalement observés lors de la phase de suivi (60,8% versus 72,2%) et étaient principalement liés à la progression de la maladie (61,3 % versus 52,3 %). La proportion de décès liés au traitement a été comparable entre les 2 groupes (20% [31/153] patients sous VYXEOS versus 19% [29/151] patients du groupe contrôle). Les causes de décès liés au traitement ont été comparables entre les 2 groupes à l'exception des sepsis plus fréquents chez les patients sous VYXEOS (4,6% [7/153] versus 1,3% [2/151] du groupe contrôle).

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- Les hémorragies (tout grade) sont survenues chez davantage de patients traités par VYXEOS (74,5% [114/153] versus 59,6% [90/151]). L'épistaxis était l'événement hémorragique le plus fréquent (35,9% versus 17,9%). D'autres EI hémorragiques ont été rapportés sous VYXEOS et ont inclus des pétéchies (13,7% versus 11,9%) et des hémorragies buccales (10,5% versus 5,3%). La majorité des saignements a été considérée de sévérité faible à modérée et 12% des patients dans le groupe VYXEOS versus 8,6% dans le groupe contrôle ont eu un saignement de grade  $\geq 3$ .
- Les infections sévères (grade  $\geq 3$ ) ont été retrouvées dans des proportions comparables dans les deux groupes (84 % dans le groupe VYXEOS versus 86% dans le groupe contrôle) et ont inclus majoritairement des neutropénies fébriles (68% versus 71%), des pneumonies (20% versus 15%), des sepsis (9,2% versus 7,3%) et des bactériémies (9,8% versus 2,0%). A noter que les patients sous VYXEOS ont eu davantage d'infections de grade 5 que ceux du groupe contrôle (7,2% versus 2,6%).
- Les EI cardiaques ont été retrouvés dans des proportions comparables 49% du groupe VYXEOS versus 47,7% du groupe contrôle) et ont majoritairement inclus des tachycardies (15% versus 11,3%), des fibrillations auriculaires (6,5% versus 10,6%) et des douleurs thoraciques (7,8% versus 9,3%).

- Des réactions d'hypersensibilité de type rashes cutanés ont été rapportés (29% versus 22%) et prurits (22% versus 15%). Au total 1 patient du groupe contrôle a développé une réaction d'hypersensibilité de grade  $\geq 3$  et 1 patient du groupe VYXEOS a développé une réaction d'hypersensibilité ayant retardé l'administration du traitement.

### 8.3.2 Données issues du PGR

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Risques <b>identifiés</b> importants | <b>Infection</b><br><b>Hémorragie</b><br><b>Cardiotoxicité</b><br><b>Toxicité gastro-intestinale (diarrhée, colite, mucite)</b> |
| Risques <b>potentiels</b> importants | <b>Aucun</b>  |
| Informations <b>manquantes</b>       | <b>Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes</b>   |

## 08.4 Données d'utilisation : ATU

Au total, 34 patients ont été traités par VYXEOS dans le cadre d'une ATU nominative à partir du 13 avril 2018 et 17 patients dans le cadre de l'ATUc (dont 9 transferts depuis l'ATUn) ayant débuté le 20 août 2018<sup>15</sup> et été arrêtée le 26 septembre 2018. L'ATU de cohorte a été octroyée dans l'indication de l'AMM « traitement de première ligne des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) secondaire à un traitement (LAMt) ou une leucémie aiguë myéloblastique avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAMm) ». Au 30 novembre 2018, la majorité des patients traités par VYXEOS, dans le cadre de l'ATUc était des hommes (65%) et tous avaient un statut de performance ECOG compris entre 0 et 2. L'âge moyen des patients était de 67 ans et compris entre 49 et 77 ans. Parmi les 16 patients disposant d'au moins une donnée de suivi et donc analysables, tous ont reçu au moins 1 cycle d'induction par VYXEOS et 10/16 patients (62,5%) ont obtenu une réponse au traitement (RC ou RCi) après au moins un cycle d'induction. Les données post-traitement par VYXEOS n'ayant pas été recueillies, aucune information sur le devenir des patients et notamment sur le nombre de patients conduits à la greffe n'était disponible.

Concernant les données de pharmacovigilance, 7 patients ont eu un EIG pendant le traitement et les données recueillies n'ont pas permis de détailler leur nature.

## 08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de VYXEOS dans le « traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) » repose sur les résultats de l'étude CLTR0310-301.

L'étude CLTR0310-301 est une étude de phase III, randomisée, contrôlée, en ouvert qui avait pour objectif principal de démontrer la supériorité du VYXEOS (combinaison liposomale de daunorubicine et cytarabine selon un ratio molaire fixe 1 : 5) par rapport à un protocole comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 » en induction et « 2+5 » en consolidation) en termes de survie globale (SG) chez des patients âgés de 60 à 75 ans atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC).

<sup>15</sup> <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/VYXEOS-44-mg-100-mg-poudre-pour-solution-a-diluer-pour-perfusion>

Un total de 309 patients a été randomisé (dont 153 patients dans le groupe VYXEOS et 156 patients dans le groupe contrôle). L'âge médian et moyen des patients était de 68 ans (Min, Max : 60, 75) et la majorité des patients était des hommes (61%) avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1 (88%). Les sous-types de LAM ont été les LAM<sub>SMD</sub> précédemment traitées ou non par des agents hypométhylants (34 et 13%), les LAM de novo avec des anomalies cytogénétiques associées à un SMD (25%) et les LAM secondaires à un traitement LAMt (20%).

Plus d'un tiers des patients avaient une LAM de risque intermédiaire (39,4%) et environ la moitié des patients avaient une LAM de risque défavorable selon la classification cytogénétique NCCN (47% pour le groupe VYXEOS versus 53,2% pour le groupe contrôle). A noter que l'étude a inclus près de 15% de patients avec mutation du gène FLT3.

La supériorité de VYXEOS par rapport à un protocole comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 » en induction et « 2+5 » en consolidation) a été démontrée sur la survie globale (critère de jugement principal), après un suivi médian de 20,7 mois. La médiane de survie globale a été de 9,56 mois dans le groupe VYXEOS versus 5,95 mois dans le groupe contrôle, soit un gain absolu de +3,61 mois (HR = 0,69, IC95% : [0,52 ; 0,90], p = 0,003 inférieur au seuil de risque alpha unilatéral de 0,025 prévu au protocole). A noter que l'analyse de sensibilité censurant les patients à leur date d'allogreffe de CSH a suggéré un gain de survie en faveur de VYXEOS de 2,2 mois (HR = 0,81, IC95% [0,60 ; 1,09], selon une analyse exploratoire). Par ailleurs les analyses en sous-groupes selon les critères de stratification lors de la randomisation (âge et sous-type de LAM) ont suggéré des résultats cohérents sur la SG avec ceux observés dans l'analyse principale pour tous les sous-groupes à l'exception des patients avec LAM<sub>SMD</sub> précédemment traitée par des agents hypométhylants et des patients ayant une LAM de novo avec des anomalies cytogénétiques associées à un SMD.

La proportion de patients ayant obtenu une réponse complète (RC) à la fin de la phase d'induction (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été supérieure dans le groupe VYXEOS (37,3%) comparativement au groupe contrôle (25,6%), OR = 1,69 (IC95 : [1,03 ; 2,78] ; p = 0,020 < 0,025 seuil de risque  $\alpha$  prévu au protocole). Le critère précédent ayant atteint la significativité statistique, l'analyse prévue au protocole du taux de patients avec une réponse (RC + RCi) à la fin de la phase d'induction a été réalisée et a démontré un taux de patients avec une réponse (RC + RCi) à la fin de la phase d'induction supérieur dans le groupe VYXEOS (47,7%) par rapport au groupe contrôle (33,3%) (IC95 : [1,11 ; 2,81]; p = 0,008 < 0,025 seuil de risque  $\alpha$  prévu au protocole).

A titre exploratoire et descriptif (en l'absence de hiérarchisation ou de contrôle du risque alpha prévu pour tenir compte de la multiplicité des tests), la proportion de patients ayant reçu une greffe de CSH a été de 34,0% (n=52/153) dans le groupe VYXEOS versus 25,0% (n=39/156) dans le groupe contrôle.

Le profil de tolérance de VYXEOS a été globalement comparable à celui de l'association libre DNR + AraC, avec cependant une fréquence plus élevée d'EI graves (58,8 % pour le groupe VYXEOS versus 43,0% pour le groupe contrôle). Les EI graves les plus fréquents ont été des neutropénies fébriles (7,8% versus 5,3%), des insuffisances respiratoires (7,2% versus 5,3%) et des infections de type sepsis (7,8% versus 3,3%) ayant mené au décès chez davantage de patients sous VYXEOS (4,6% [7/153] versus 1,3% [2/151] du groupe contrôle). Par ailleurs, les hémorragies (tout grade) sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par VYXEOS (74,5% versus 59,6%). La majorité de ces saignements a été considérée de sévérité faible à modérée et 12% des patients dans le groupe VYXEOS versus 8,6% dans le groupe contrôle ont eu un saignement de grade  $\geq$  3.

Au total, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de VYXEOS par rapport à un protocole comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 » en induction et « 2+5 » en consolidation) en termes de survie globale avec un gain de 3,6 mois, chez des patients âgés de 60 à 75 ans atteints de LAM secondaire à un traitement (LAM-t) ou de LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) avec cependant des incertitudes sur la part attribuable de ce gain à VYXEOS dans la mesure où les patients ont pu recevoir une allogreffe

de CSH (seul traitement curatif) dans les deux groupes de traitement et en l'absence d'informations sur les conditions d'accès à la greffe dans chaque groupe et de donnée de morbi-mortalité post-greffe (en particulier mortalité post-greffe non liée à la rechute) ;

- de la fréquence plus élevée d'événements indésirables graves sous VYXEOS (59 % versus 43%), avec notamment davantage d'infections de type sepsis ayant mené au décès ;
- de la transposabilité non assurée des résultats aux patients âgés de moins de 60 ans et de plus de 75 ans, en l'absence de données chez ces populations ;
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie ;

la Commission considère que VYXEOS apporte une réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert identifié.

## 08.6 Programme d'études

### ▪ Etudes en cours

- Trois études aux Etats-Unis :
  - Etude 401 de phase IV menée par JAZZ Pharmaceuticals chez les patients de 60 à 75 ans atteints de LAM secondaire permettant l'accès précoce à VYXEOS aux Etats Unis.
  - Etude CPX-MA-1201 de phase I menée par le *Cincinnati Children's Hospital Medical Center*, évaluant VYXEOS chez des enfants, adolescents et jeunes adultes atteints de LAM en rechute ou réfractaires.
  - Etude AAML-1421 de phase II menée par le COG (*Children Oncology Group*), évaluant VYXEOS seul ou en association avec la fludarabine chez des patients pédiatriques atteints de LAM en rechute.
- Une étude en Angleterre : étude AML19 évaluant VYXEOS chez des patients atteints de LAM de novo de 18 à 60 ans.

### ▪ Etudes à venir

- Deux études françaises :
  - Etude ALFA-1801 de phase II multicentrique randomisée comparant VYXEOS au traitement conventionnel chez des patients de 60 à 80 ans atteints de LAM de haut risque et éligibles à la chimiothérapie intensive.
  - Etude GFM-CPX-MDS de phase I/II évaluant VYXEOS chez des patients atteints de SMD de haut risque en première ligne ou après échec aux agents hypométhylants.
- Une étude en Allemagne : étude AMLSG 30-18 évaluant VYXEOS chez des patients atteints de LAM de novo de plus de 18 ans.

## 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<sup>16</sup> 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. 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. Les recommandations américaines du NCCN<sup>17</sup> actualisées en 2018 préconisent chez les patients âgés de moins de 60 ans, la cytarabine à haute dose (associée à RYDAPT en cas de mutations FLT-3). Ces recommandations réservent l'utilisation de la cytarabine à dose intermédiaire en association au MYLOTARG uniquement chez les patients avec un risque faible ou intermédiaire et mutés CD 33+.

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

Selon les recommandations américaines 2018 du NCCN, plusieurs schémas de consolidation peuvent être envisagés chez les patients âgés (≥60 ans) :

- Cytarabine à dose standard pour 1 à 2 cycles +/- associé à une anthracycline
- Cytarabine à dose intermédiaire chez les patients à risque favorable
- Cytarabine à dose intermédiaire associée à RYDAPT ou MYLOTARG en fonction de la mutation exprimée
- Agents hypométhylants
- Allogreffe de CSH à conditionnement atténué

A noter que les recommandations américaines ont intégré l'utilisation de la formulation liposomale combinant la daunorubicine et la cytarabine (VYXEOS) comme une option thérapeutique chez les patients âgés (≥60 ans) et les patients jeunes (<60ans) avec une LAM secondaire à un traitement (LAMt) ou LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique (LAM<sub>SMD</sub>) ou Leucémie myélomonocytaire chronique transformée (LAM<sub>LMMC</sub>); en traitement d'induction et de consolidation.

**Place de VYXEOS dans la stratégie thérapeutique**

**VYXEOS est un traitement de première intention uniquement pour les patients âgés de 60 à 75 ans ayant une LAM secondaire à un traitement (LAM-t) ou avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) nouvellement diagnostiquée et éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive, conformément aux critères d'inclusion de l'étude, à l'exception de la LAM avec mutation FLT3 éligible à un traitement par midostaurine (RYDAPT) en l'absence de donnée comparative par rapport à celle-ci et au regard du faible nombre de patients inclus dans l'étude pivot exprimant la mutation FLT3 (environ 15%).**

**La Commission souligne toutefois :**

- **l'absence de donnée comparative versus la stratégie thérapeutique comportant le schéma standard « 3+7 » (association libre de daunorubicine et cytarabine) en induction suivi d'une consolidation par cytarabine, en particulier cytarabine à haute dose (HiDAC) dans les LAM de pronostic favorable, utilisée en pratique dans certains centres français,**
- **les incertitudes sur l'apport de VYXEOS chez les patients non éligibles à la greffe de CSH, seul traitement curatif, au regard du schéma de l'étude pivot.**

<sup>16</sup> Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017 ;129:424-47.

<sup>17</sup> National Comprehensive Cancer Institute. Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guidelines. Version 2, 2018 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/aml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf)

- la fréquence plus élevée d'événements indésirables graves sous VYXEOS observés dans les essais cliniques (59% versus 43% avec l'association libre daunorubicine + cytarabine), avec notamment davantage de sepsis ayant mené au décès et davantage d'hémorragies (tous grades) avec VYXEOS (74,5% versus 59,6% avec daunorubicine et cytarabine en association libre).

## 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 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 modéré compte tenu de la démonstration de la supériorité de VYXEOS par rapport à un protocole comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre en termes de survie globale avec un gain de 3,6 mois, avec cependant des incertitudes sur la part attribuable de ce gain à VYXEOS et du profil de tolérance, plus défavorable que l'association libre daunorubicine + cytarabine.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ VYXEOS est un traitement de première intention, uniquement chez des patients âgés de 60 à 75 ans ayant une LAM secondaire à un traitement (LAM-t) ou avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) nouvellement diagnostiquée et éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive à l'exclusion des LAM avec mutation FLT3 qui elles sont éligibles à un traitement par midostaurine.

#### ▶ 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 au besoin médical insuffisamment couvert identifié,
- de l'absence de donnée sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins, en l'absence de démonstration robuste de l'augmentation du nombre de patients conduits à la greffe après un traitement par VYXEOS.

VYXEOS 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 VYXEOS est **important** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC).»

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de VYXEOS par rapport à un protocole de chimiothérapie comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 » en induction et « 2+5 » en consolidation) en termes de survie globale avec un gain de 3,6 mois, chez des patients âgés de 60 à 75 ans atteints de LAM secondaire à un

traitement (LAM-t) ou de LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC),

- des incertitudes sur la quantité d'effet apportée spécifiquement par VYXEOS en termes de survie globale par rapport à un protocole comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 » en induction et « 2+5 » en consolidation), dans la mesure où les patients ont pu recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seul traitement curatif, dans les deux groupes de traitement et en l'absence d'informations sur les conditions d'accès à la greffe dans chaque groupe et de donnée de morbi-mortalité post-greffe (en particulier mortalité post-greffe non liée à la rechute),
- de la fréquence plus élevée d'événements indésirables graves sous VYXEOS (59 % versus 43% avec daunorubicine + cytarabine en association libre), avec notamment davantage de sepsis ayant mené au décès,
- de l'absence de donnée de qualité de vie recueillie au cours de l'étude,

la Commission considère que VYXEOS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à un protocole de chimiothérapie comportant de la daunorubicine et de la cytarabine en association libre (« 3+7 » en induction et « 2+5 » en consolidation).

### 010.3 Population cible

La population cible de VYXEOS correspond aux patients adultes âgés de 60 à 75 ans présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC).

Selon les données d'incidence des LAM issues du rapport de l'INVS de 2012<sup>18</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 incidents de LAM en France s'élèverait à 2 791 patients par an. D'après ce rapport, les patients âgés de 60 à 75 ans représentent environ 30% des patients ayant une LAM, soit 837 patients.

Selon une étude réalisée sur le registre national danois<sup>19</sup>, les LAM secondaires à un traitement (LAM-t) ou avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) représenteraient environ 25% de l'ensemble des LAM tout âge confondu. En l'absence de données spécifiques chez les 60-75 ans, ce chiffre est appliqué pour le calcul de la population cible de VYXEOS. Ainsi le nombre de patients âgés de 60 à 75 ans avec ce type de LAM serait de 209.

A noter qu'on ne dispose pas de donnée robuste sur la part des patients atteints de LAM et pouvant recevoir une chimiothérapie intensive en 1ère ligne de traitement.

#### Conclusion

La population cible de VYXEOS est estimée à 209 patients. Il s'agit d'une surestimation, en l'absence de données sur la part des patients atteints de LAM ne pouvant pas recevoir une chimiothérapie intensive en 1ère ligne de traitement.

<sup>18</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>19</sup> Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol. 2015 Nov 1;33(31):3641-9.

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

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



# 012 ANNEXE 2 : ANALYSE EN SOUS-GROUPE SUR LE CRITERE PRINCIPAL DE SURVIE GLOBALE

