

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TRISENOX (trioxyde d'arsenic), antinéoplasique



Intérêt clinique important dans le traitement de la leucémie promyélocytaire aiguë en association à l'acide tout-trans-rétinoïque et progrès thérapeutique mineur par rapport à l'association l'acide tout-trans-rétinoïque - chimiothérapie

L'essentiel

- ▶ TRISENOX a l'AMM pour l'induction de la rémission et la consolidation chez les adultes atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) nouvellement diagnostiquée, en association à l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne), caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha.
- ▶ La supériorité de l'association ATRA-trioxyde d'arsenic a été démontrée par rapport à l'association ATRA-chimiothérapie en termes de survie sans événement à 2 ans.
- ▶ Aucun gain en survie globale ou en qualité de vie n'a été démontré.
- ▶ L'association ATRA-trioxyde d'arsenic est un traitement de 1^e intention dans cette indication.

Indications préexistantes*

TRISENOX a déjà l'AMM dans l'induction de la rémission et de la consolidation chez les patients adultes atteints de LPA en rechute ou réfractaire.

Stratégie thérapeutique

- Lors d'une LPA nouvellement diagnostiquée, les patients reçoivent un traitement d'induction comportant l'association ATRA-chimiothérapie (anthracycline) associée ou non à de l'aracytine C jusqu'à rémission. L'association ATRA-chimiothérapie en traitement d'induction conduit à une rémission complète pour au moins 75 % des patients. Le traitement de consolidation repose sur l'utilisation de 2 à 3 cycles de chimiothérapie par anthracyclines associés à ATRA. Les patients présentant une persistance de la maladie t (15 ; 17) détectable reçoivent un traitement d'entretien comportant une chimiothérapie ablative à long terme (méthotrexate) et ATRA.
- Chez les patients en rechute ou réfractaire, un traitement d'induction par TRISENOX est mis en place jusqu'à rémission complète.
- Les patients à très haut risque de rechute peuvent être candidats à une allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques ou à une haute dose de chimiothérapie de consolidation avec retransfusion de cellules souches autologues.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
TRISENOX en association à l'ATRA est un traitement de 1^e intention pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de LPA à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquée, caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Données cliniques

- Une étude randomisée, ouverte, de non-infériorité a évalué l'efficacité et la tolérance de l'association ATRA-trioxyde d'arsenic (ATO) versus ATRA-chimiothérapie en 1^e ligne chez des patients atteints de LPA nouvellement diagnostiquée.
A l'issu d'un suivi médian de 34,4 mois, la non-infériorité en terme de taux de survie sans évènement à 2 ans dans le groupe ATRA-ATO et dans le groupe ATRA-chimiothérapie a été démontrée avec des taux respectifs de 97 % et 85 % soit une différence de 12 % (IC95% : [2-23], $p < 0,001$ dans la population per protocole).
- Un avantage dans le groupe ATRA-ATO par rapport au groupe ATRA-chimiothérapie a été observé en termes d'infections/complications infectieuses ainsi que de neutropénie fébrile et de fièvre observées chez 11 versus 3 patients dans les groupes ATRA/chimiothérapie et ATRA-ATO respectivement. En revanche, dans le groupe traité par ATRA-ATO, il a été noté un pourcentage plus important de toxicité hépatique. Cet événement a été inclus dans le RCP avec une augmentation de grade 3-4 des transaminases qui a été de 44 % dans le groupe ATRA-ATO versus 3 % dans le groupe ATRA-chimiothérapie. Il y a eu 1 décès dans le groupe ATRA-ATO et 7 dans le groupe ATRA-chimiothérapie.
- Aucune démonstration d'un gain en survie globale ou en qualité de vie n'a été démontrée.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TRISENOX en association à l'ATRA est important
- Compte-tenu :
 - de la non-infériorité démontrée sur le critère de jugement principal de survie sans événement à 2 ans,
 - et du test de supériorité réalisé par la suite permettant de conclure à la supériorité de l'association ATRA-trioxyde d'arsenic par rapport à l'association ATRA-chimiothérapie,
 - de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et en qualité de vie,TRISENOX, en association à l'ATRA, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association ATRA-chimiothérapie dans l'indication de l'AMM.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 19 juillet 2017 (CT-16115) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »