HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RECOMMANDATION RENDUE DANS LE CADRE DE LA PROCÉDURE DE PRISE EN CHARGE DÉROGATOIRE PRÉVUE AUX ARTICLES L.162-17-2-1 ET R.163-26 ET SUIVANTS DU CODE DE LA SÉCURITÉ SOCIALE (CSS)

22 JUILLET 2020

gemtuzumab ozogamicine

MYLOTARG 5 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Prise en charge dérogatoire

Laboratoire	**PFIZER**
Code ATC	**L01XC05 (anticorps monoclonaux)**
Indication(s) concernée(s)	**« Traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33 positive en rechute ou réfractaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire et à l'exception des patients adultes avec une mutation FLT3 éligibles préférentiellement à un traitement par XOSPATA (giltéritinib) en monothérapie. »**
Population concernée	**Estimée à un maximum de 1 520 patients** (cf. paragraphe 06)
Bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire	**☒ Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire** **☐ Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire**

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	**24 juin 2020**
Durée de la RTU	**3 ans**
Protocole[1]	Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament, ainsi que les modalités de surveillance des patients traités. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs sera recueilli et analysé par les laboratoires concernés et transmis périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet.

02 CONTEXTE

Suite à l'établissement par l'ANSM, le 24 juin 2020, d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)[2] pour la spécialité MYLOTARG à base de gemtuzumab ozogamicine, la commission de la transparence s'est autosaisie, comme le permet l'article R. 163-26 du CSS, afin de rendre une recommandation relative au bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de cette spécialité dans les indications retenues par l'ANSM.

Pour rappel, l'ANSM élabore des RTU qui sont des procédures dérogatoires exceptionnelles pour encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve :
- qu'il existe un besoin thérapeutique
- et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

L'objectif est de sécuriser l'utilisation hors AMM des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable.

03 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

3.1.1 Indication encadrée par l'ANSM dans la RTU

« Traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33 positive en rechute ou réfractaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire.»

3.1.2 Indication(s) de l'AMM actuellement prise(s) en charge

Indication	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.

[1] En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'ANSM estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du CSP ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.
[2] La définition et les modalités d'élaboration des RTU sont précisées aux articles L5121-12-1 et R 5121-76-1 à 9 du code de la santé publique.

Date de l'avis CT	3 avril 2019
SMR/ASMR	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. ASMR V
Prise en charge	Collectivités.

04 MODALITÉS D'UTILISATION

Outre le protocole de l'ANSM, il est impératif que le médecin prescrivant MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) dans le cadre de la RTU prenne connaissance du RCP annexé à l'AMM (cf. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/).

04.1 Posologie et mode d'administration définis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.1.1 Posologie

« Une prémédication à base de corticostéroïdes, d'antihistaminiques et de paracétamol est recommandée 1 heure avant l'administration du traitement afin de favoriser l'amélioration des symptômes liés à la perfusion.
Des mesures appropriées visant à prévenir le développement d'une hyperuricémie liée à la lyse tumorale, telles que l'hydratation, l'administration d'anti-hyperuricémiques ou d'autres agents pour le traitement de l'hyperuricémie, doivent être prises.

Chez l'adulte
En monothérapie
La dose recommandée de MYLOTARG chez l'adulte est de 3 mg/m2/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) en monothérapie aux Jours 1, 4 et 7.

En association avec la cytarabine
- Induction : 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) aux Jours 1, 4 et 7 en association avec la cytarabine.
- Consolidation (pour les patients en rémission complète (RC), jusqu'à 2 cycles supplémentaires) : 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) au Jour 1 en association avec la cytarabine.

En association avec la cytarabine et daunorubicine
- Induction : 3 mg/m^2/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) aux Jours 1, 4 et 7 en association avec la cytarabine et la daunorubicine.
- Consolidation (pour les patients en rémission complète (RC), jusqu'à 2 cycles supplémentaires) : 3 mg/m^2/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) au Jour 1 en association avec la cytarabine.

En association avec la cytarabine et la mitoxantrone
Induction : 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) en monothérapie aux Jours 1, 4 et 7 en association à la cytarabine et la mitoxantrone.
Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle (ex : hyperleucocytose, toxicités hématologiques et non hématologiques). Pour les patients ayant eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques

(HSCT), surveillez fréquemment les constantes hépatiques au cours de la période post-greffe, lorsque nécessaire.
Pour plus d'informations concernant les adaptations posologiques de MYLOTARG, veuillez-vous référer au RCP.

Chez l'enfant
En monothérapie
La dose recommandée de MYLOTARG chez l'enfant est de 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) en monothérapie aux Jours 1, 4 et 7.

En association avec la cytarabine
- Induction : 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) aux Jours 1, 4 et 7 en association avec la cytarabine.
- Consolidation (pour les patients en rémission complète (RC), jusqu'à 1 cycle supplémentaire) : 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) au Jour 1 en association avec la cytarabine.

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle (ex : hyperleucocytose, toxicités hématologiques et non hématologiques). Pour les patients ayant eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT), surveillez fréquemment les constantes hépatiques au cours de la période post-greffe, lorsque nécessaire.
Pour plus d'informations concernant les adaptations posologiques de MYLOTARG, veuillez-vous référer au RCP.
Pour les instructions de reconstitution, dilution et administration, veuillez-vous référer au RCP. »

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

Selon le protocole de l'ANSM, à l'exception de l'indication, les modalités d'utilisation de MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) dans le cadre de cette RTU sont identiques à celles de l'AMM, notamment la posologie, les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi, la méthode d'administration, et les événements indésirables.
Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivant MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) dans le cadre de cette RTU prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/).

4.2.1 Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre de la RTU

« Dans le cadre de cette RTU comme dans le cadre de l'AMM, MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) doit être administré sous la supervision d'un spécialiste en hématologie, expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux et dans un environnement où tous les appareils de réanimation sont immédiatement accessibles. »

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE À TITRE DÉROGATOIRE

05.1 La maladie

Selon le protocole de l'ANSM, « les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) réfractaire ou en rechute ont généralement un mauvais pronostic. »

05.2 Stratégie thérapeutique

Selon le protocole de l'ANSM : « Dans cette population, les chimiothérapies de rattrapage peuvent conduire à une rémission complète (RC) chez moins de 50% des patients, avec un taux de survie globale à 3 ans de moins de 30%. De plus, les patients dont la première rémission complète (RC1) est inférieure à 1 an, ou qui n'ont pas été mis en RC, ont un moins bon pronostic et généralement bénéficient peu d'une transplantation autologue ou allogénique de cellules souches (Chevallier *et al*. ; 2008). Les thérapies de rattrapage utilisant des anthracyclines et de fortes doses de cytarabine sont généralement risquées pour les patients âgés de 55 ans et plus, en raison de leur toxicité. Même pour les patients éligibles à des thérapies de rattrapage intensives, l'âge reste un facteur de mauvais pronostic indépendant. »

A noter que XOSPATA (giltéritinib), un inhibiteur de FLT3, a l'AMM « en monothérapie chez les adultes présentant une leucémie aigüe myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3 ». Compte tenu de la supériorité démontrée sur la durée de survie globale d'une stratégie thérapeutique comprenant XOSPATA (giltéritinib), en monothérapie par voie orale, par rapport à une stratégie thérapeutique basée sur la chimiothérapie de rattrapage, XOSPATA (giltéritinib) est un traitement de première intention à utiliser chez les patients adultes atteints d'une LAM en rechute ou réfractaires avec une mutation FLT3[3].

Place de MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) dans la stratégie thérapeutique
Selon le protocole de l'ANSM : « dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité de MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine). »

MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) a une place dans la stratégie thérapeutique chez les patients adultes et enfants âgés de 2 ans et plus, atteints de LAM CD33+ en rechute ou réfractaire, à l'exception de la LAP et à l'exception des patients adultes qui ont une mutation FLT3 qui sont éligibles préférentiellement à un traitement par XOSPATA (giltéritinib) en monothérapie.

05.3 Analyse des données disponibles[4]

05.3.1 Données d'efficacité

[3] HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 24 juin 2020 pour XOSPATA (SMR important - ASMR IV). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18270_XOSPATA_PIC_INS_AvisDef_CT18270.pdf

[4] Références bibliographiques :

Arceci et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in pediatric patients with advanced CD33+ acute myeloid leukemia. Blood. 2005 Aug 15;106(4):1183-8.
Brethon et al. Efficacy and tolerability of gemtuzumab ozogamicin (anti-CD33 monoclonal antibody, CMA-676, Mylotarg) in children with relapsed/refractory myeloid leukemia. BMC Cancer. 2006 Jun 28;6:172.
Brethon et al. Efficacy of fractionated gemtuzumab ozogamicin combined with cytarabine in advanced childhood myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2008 Nov;143(4):541-7.
Chevallier et al. Long-term disease-free survival after gemtuzumab, intermediate-dose cytarabine, and mitoxantrone in patient with CD33(+) primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2008 Nov 10;26(32):5192-7.
Farhat et al. Fractionated doses of gemtuzumab ozogamicin with escalated doses of daunorubicin and cytarabine as first acute yeloid leukemia salvage in patients aged 50-70-year old: a phase 1/2 study of the acute leukemia French association. Am J Hematol. 2012 Jan;87(1):62-5.
Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA, Lowenberg B, Estey EH, Dombret H et al. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. Cancer 2001; 104: 1442–1452.
Peterlin et al. Similarity of fractionated versus single dose(s) of gemtuzumab ozogamicin as part of the MIDAM salvage regimen in relapsed/refractory acute myeloid leukemia patients. Semin Hematol. 2016 Jul;53(3):216-7.
Pilorge et al. Fractionated gemtuzumab ozogamicin and standard dose cytarabine produced prolonged second remissions in patiens over the age of 55 years with acute myeloid leukemia in late first relapse. Am J Hematol. 2014 Apr;89(4):399-403.
Taksin et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsd acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. Leukemia. 2007 Jan;21(1):66-71.

Selon le protocole de l'ANSM, « l'utilisation de gemtuzumab ozogamicine en monothérapie ou en association chez l'adulte et l'enfant ayant une leucémie aiguë myéloïde CD33 positive en rechute ou réfractaire est basée sur les résultats d'études académiques et sur des programmes compassionnels présentés ci-dessous :

Gemtuzumab ozogamicine (GO) en monothérapie (MyloFrance-1)
MyloFrance-1 est une étude clinique de phase II, en ouvert, à simple bras évaluant l'efficacité de gemtuzumab ozogamicine (GO) en monothérapie chez l'adulte atteint de LAM CD33-positive en première rechute. Les patients ayant une leucémie secondaire, ou ayant eu précédemment une transplantation autologue ou allogénique de cellules souches, ont été exclus.
L'étude consiste à administrer une dose unique de 3 mg/m² de GO aux Jours 1, 4 et 7. La thérapie de consolidation repose sur l'administration de cytarabine en intraveineux toutes les 12h pendant 3 jours.
Cinquante-sept patients ont été traités par GO. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle 22-80 ans). La durée médiane de la première rémission était de 10 mois. Quarante-quatre (78%) patients avaient un risque cytogénétique intermédiaire et 12 (22%) un risque cytogénétique défavorable.
L'efficacité du gemtuzumab ozogamicine a été établie sur la base du taux de rémission complète (RC) et de la durée de rémission. Quinze (26% ; IC 95% 16% - 40%) patients étaient en RC après un seul cycle de gemtuzumab ozogamicine. La médiane de survie sans rechute à partir de la première documentation de la RC jusqu'à la date de rechute ou de décès, était de 11,6 mois.
Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)
Au cours de l'étude, les patients éligibles peuvent bénéficier d'une GCSH, mais un délai minimum de 90 jours est recommandé entre le traitement par MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) et la GCSH. Trois patients ont reçu une transplantation allogénique de cellules souches [hématopoïétiques] périphériques ou médullaires et 4 patients une transplantation de moelle osseuse autologue. Aucun patient n'a développé une maladie veino-occlusive (MVO) hépatique à la suite d'une GCSH. Aucun patient n'a été traité par GCSH dans les 3,5 mois suivant le traitement par MYLOTARG. La durée moyenne entre l'administration de MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) et la GCSH était de 5 mois (intervalle : 112 - 220 jours). (Taksin et al. ; 2007)

GO en association avec la cytarabine et la daunorubicine (MyloFrance-2)
Une étude de phase 1/2 a été conduite pour déterminer la dose optimale de daunorubicine (DNR) et de cytarabine à associer avec les doses fractionnées de GO (3 mg/m² aux jours 1, 4 et 7), répondant aux exigences de sécurité. Les patients inclus sont en première rechute de LAM, âgés de 50 à 70 ans. Tous les patients ont reçu un traitement intensif reposant sur anthracyclines et cytarabine dans le cadre d'un traitement de première ligne. Aucun patient n'a bénéficié d'une GCSH. Globalement, onze patients ont atteint une RC, deux ont eu une RC avec récupération incomplète des plaquettes. La durée médiane de RC pour les 14 patients répondeurs était de 12 mois. La survie globale médiane était de 15 mois. Cinq patients étaient vivants plus de trois ans après leur inclusion. Quatre de ces cinq patients ont reçu une greffe de moelle osseuse allogénique au cours de la seconde RC. La récupération hématologique a été de 31 jours pour les neutrophiles et de 32 jours pour les plaquettes.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques
Quatre patients ont eu une GCSH allogénique avec un intervalle médian de 5 mois (4 - 6). Aucune MVO n'a été observée après transplantation. (Farhat et al. ; 2012)

GO en association avec la cytarabine et la mitoxantrone (MIDAM)
L'étude conduite par Chevalier et al. (2008) avait pour but de déterminer l'activité anti-tumorale et la sécurité de l'association de GO, à des doses intermédiaires de cytarabine et de mitoxantrone (MIDAM) chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD 33+ en rechute ou réfractaires. Dans cette étude, 62 patients ayant une LAM CD33+ en rechute (n=44) ou réfractaires (n=18) ont été inclus avec un âge médian de 55,5 ans. Ces patients ont reçu un traitement de rattrapage associant GO à 9 mg/m² au jour 4, cytarabine à 1 g/m² toutes les 12

heures des jours 1 à 5 et mitoxantrone 12 mg/m²/jour des jours 1 à 3. La thérapie post-rémission n'était pas prédéfinie.
Trente et un patients (50%) étaient en rémission complète (RC), et huit patients (13%) ont eu une rémission complète avec une récupération plaquettaire incomplète (RCp) ; le taux de réponse globale (ORR = RC + RCp) était de 63%. Les taux de survie globale, de survie sans évènement et de survie sans maladie, étaient de 41%, 33% et 53% à 2 ans, respectivement.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques
Douze patients ont pu avoir une GCSH allogénique directement après le traitement par MIDAM (n=5) ou après consolidation par hautes doses de cytarabine (n=7). Une alloGCSH standard avec un donneur non apparenté compatible a été réalisée chez 1 patient, une GCSH avec un donneur apparenté avec un conditionnement atténué (RIC) chez 2 patients, une RIC GCSH avec un donneur non apparenté chez 8 patients, et une RIC GCSH à partir du sang de cordon chez un patient. (Chevallier et al. ; 2008)

GO en association avec la cytarabine
L'étude menée par Pilorge et al. (2014) évaluait l'efficacité et la sécurité du GO chez 24 patients âgés de 55 ans ou plus, ayant une LAM CD33+ en première rechute tardive (≥ 6 mois). Les patients avec une LAM réfractaire, une atteinte hépatique, qui avaient déjà reçu du GO dans le cadre d'un traitement de 1ère ligne, ou qui avaient bénéficié d'une GCSH auparavant ont été considérés inéligibles. Ces patients ont été traités avec le GO dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel. Les patients ont reçu un cycle d'induction avec de la cytarabine, intraveineuse (IV) de 200 mg/m²/jour en perfusion continue des jours 1 à 7 associée au GO en IV à la dose de 3 mg/m² en perfusion sur 2 heures aux jours 1, 4 et 7. Les patients en RC ou RCp au jour 45 ont reçu 2 cycles de consolidation avec des doses intermédiaires de cytarabine (ID-AraC 1000 mg/m² toutes les 12 heures, en perfusion sur 2 heures aux jours 1 à 4), avec une injection de GO (3 mg/m²) au jour 1. Vingt-quatre patients (âge médian : 68 ans) ont reçu du GO en fractionné avec la cytarabine. Le suivi médian était de 42 mois.
Le taux de réponse était de 75%, dont une RC chez 16 patients et une RC avec une récupération incomplète des plaquettes (RCp) chez 2 patients. La survie globale (SG) à 2 ans était de 51% (IC 95% : 28 - 69) et le taux de survie sans rechute à 2 ans, était de 51% (IC 95% : 25 - 72). La durée de la deuxième rémission complète (RC2) était plus longue que celle de la première rémission complète (RC1) chez 9 patients sur 18. La maladie résiduelle (MRD) était négative chez les patients RC2 évaluables, en particulier dans les cas de mutation NPM1.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques
Dans l'étude quatre patients ont eu une GCSH allogénique avec un conditionnement d'intensité réduite 2, 4, 5 et 7 mois après la RC2. Un patient est décédé 1 mois après la transplantation et trois autres patients étaient en vie 7, 30 et 33 mois après la transplantation. (Pilorge et al. ; 2014)

Usage pédiatrique

GO en monothérapie
La sécurité et l'efficacité de Mylotarg en monothérapie chez l'enfant atteint de LAM réfractaire ou en rechute s'appuient sur une étude à un seul bras, chez 29 patients. Parmi ces patients, 1 patient était âgé d'un mois à moins de 2 ans, 13 patients de 2 ans à moins de 12 ans et 15 patients de 12 à 18 ans (Arceci et al. 2005). Une revue de la littérature a inclus 96 patients supplémentaires, âgés de 0,2 à 21 ans. Aucune différence d'efficacité et de toxicité n'a été observée selon l'âge.

En France, Brethon et al. (2006) ont conduit une étude rétrospective multicentrique chez 12 enfants atteints d'une LAM réfractaire ou en rechute, traités par GO dans le cadre d'un programme compassionnel (âge médian 5,5 ans). Trois patients (2 myélodysplasies/leucémie aiguë myéloïde, 1 leucémie myélomonocytaire juvenile), étaient réfractaires à un premier traitement, 8 patients avec une LAM de novo étaient en première rechute de LAM réfractaire, et un patient avec LAM de novo était en 2ème rechute après GCSH. Le pronostic de ces patients est très mauvais et l'utilisation ultérieure de chimiothérapie est limitée par le profil de tolérance. GO a été administré seul, à une dose unitaire de 3 - 9 mg/m², une (3 patients), deux (3 patients), trois

(5 patients) ou cinq fois (1 patient). Il y a eu trois réponses complètes (25%) menant à un traitement curatif ultérieur (transplantation de cellules souches). Le traitement a échoué chez les neuf autres patients, et seulement un patient était en vie à la fin du suivi.

GO en association avec la cytarabine
Brethon et al. (2008) ont mené une étude rétrospective pour examiner l'efficacité et la tolérance du GO en association avec la cytarabine (GOCYT) chez 17 enfants atteints de LAM CD33+ réfractaires ou en rechute. Les enfants ont reçu GO 3 mg/m² aux jours 1, 4 et 7 et cytarabine 100 mg/m²/jour pendant 7 jours, dans le cadre d'une utilisation compassionnelle. Sept patients ont ensuite reçu un traitement de consolidation par GO. Cette étude rétrospective suggère l'efficacité de l'association de doses fractionnées de GO et de cytarabine, avec un taux de réponse globale (RC + RCp) de 35% après une cure. Les réponses se sont améliorées chez trois patients sur 7 ayant reçu un traitement de consolidation GOCYT, augmentant le taux de RC + RCp à 53%. »

05.3.2 Données de tolérance

5.3.1.1 Données issues des études cliniques

Gemtuzumab ozogamicine (GO) en monothérapie (MyloFrance-1)
Au cours de la période de traitement, les évènements indésirables (EIs) de grade 3, apparus en cours de traitement et survenus chez plus de 1% des patients, comprenaient : sepsis (32%), fièvre (16%), rash (11%), pneumonie (7%) saignement (7%), mucite (4%), douleurs (4%), diarrhée (2%), céphalées (2%), tachycardie (2%) et œdème pulmonaire (2%). Aucune toxicité de grade 4 n'a été observée. Les EIs de tout grade apparus chez plus de 15% des patients comprennent fièvre (79%), infection (42%), augmentation des ASAT (40%), saignements (23%), nausées et vomissements (21%), constipation (21%), mucite (21%), céphalée (19%), augmentation des ALAT (16%) et rash (16%). Aucun décès lié à une infection n'est survenu. Une hyperbilirubinémie de grade 1 ou 2 est apparue chez 4 (7%) patients. Aucun épisode de maladie veino-occlusive n'est survenu. Sept patients ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après le traitement par MYLOTARG. Taksin et al. (2007) ont démontré que l'utilisation de doses fractionnées permet d'administrer une dose totale de 9 mg/m² avec une efficacité similaire et une bien meilleure sécurité comparée aux résultats observés dans l'étude de phase 2 de Larson et al. (2001). Ce profil de sécurité favorable a encouragé à tester ce nouveau schéma thérapeutique en association avec les chimiothérapies conventionnelles d'induction.

GO en association avec la cytarabine et la daunorubicine (MyloFrance-2)
Un épisode infectieux documenté supérieur au grade 2 est survenu chez 11/20 patients (55%). Aucun des 20 patients n'a eu de signe de maladie veino-occlusive. En conclusion, cette étude a montré que la tolérance de l'association des doses fractionnées de GO avec la DNR à 60 mg/m²/jour pendant 3 jours et la cytarabine à 200 mg/m²/jour pendant 7 jours est acceptable (Farhat et al. ; 2012).

GO en association avec la cytarabine et la mitoxantrone (MIDAM)
Tous les patients ont développé une neutropénie de grade 4 et une thrombocytopénie. Une hyperbilirubinémie de grade 0, 1, 2, 3 et 4 est survenue chez 27, 18, 7, 6 et 4 patients, respectivement, avec un taux global d'hyperbilirubinémie de grade 3 et 4 de 16%. Une MVO a été observée chez seulement 2 patients (3%), avec une résolution complète chez un patient et une issue fatale chez le second. Globalement, le schéma thérapeutique MIDAM semble constituer un traitement de rattrapage efficace pour les patients ayant une LAM CD33+ réfractaires/en rechute (Chevallier et al. ; 2008). A noter que selon l'analyse de Peterlin et al. (2016), l'utilisation de doses fractionnées de GO comparé à une seule dose de GO dans le cadre du traitement de rattrapage MIDAM pour les patients atteints de LAM réfractaires/en rechute, est comparable en termes d'efficacité et de toxicité aux schémas thérapeutiques du même type, notamment concernant l'incidence du syndrome d'obstruction sinusoïdal ou les décès en lien avec le syndrome d'obstruction sinusoïdal.

GO en association avec la cytarabine
Les 24 patients traités ont développé une neutropénie de grade 3-4 et/ou une thrombopénie. La durée médiane de la neutropénie (< 0,5x10^9/L) était de 25 jours (intervalle 13 - 34) et la durée médiane de la thrombopénie (< 50x10^9/L) était de 28 jours (intervalle 20 - 39). Deux patients ont eu une thrombopénie persistante post-induction et n'ont pas reçu de GO durant le cycle de consolidation. Deux patients (8,3%) sont décédés durant le cycle d'induction, l'un d'une MVO et le second d'un choc septique au décours d'une MVO. Aucun des 4 patients ayant reçu une greffe n'a développé une MVO post-transplantation. Dix patients (41,7%) ont développé des infections documentées, dont huit septicémies bactériennes, et deux infections fongiques. Aucune mortalité liée au traitement n'a été observée durant le cycle de consolidation. L'administration de doses fractionnées de GO associées à une chimiothérapie non intensive a permis un taux de réponse élevé et des RC prolongées chez les patients âgés atteints de LAM en première rechute tardive. En conclusion, il a été démontré que les doses fractionnées de GO, avec des doses standard de cytarabine chez les patients âgés atteints de LAM en première rechute, étaient associées à un taux de réponse élevé, une prolongation de la survie et un profil de tolérance favorable (Pilorge et al. ; 2014).

Usage pédiatrique

GO en monothérapie
Les évènements indésirables de grade 3/4 selon les critères NCI-CTC, comprenaient une toxicité hématologique (n=12), une élévation des transaminases (n=2), une réaction allergique (n=1) et une hyperbilirubinémie (n=1). Il y a eu seulement un évènement indésirable majeur (réaction allergique de grade 4). Aucun cas de syndrome d'obstruction sinusoïdale n'est survenu. Selon ces résultats, Brethon et al. (2006) ont confirmé que GO est cliniquement actif chez les enfants atteints d'une LAM CD33+ réfractaires ou en rechute. Ces résultats justifient une étude prospective évaluant GO dans une population pédiatrique atteinte de LAM plus large.

GO en association avec la cytarabine
Aucun cas de syndrome d'obstruction sinusoïdale n'est survenu alors que huit enfants avaient déjà reçu une transplantation de cellules souches, et les patients répondeurs étaient en mesure d'avoir une seconde transplantation de cellules souches. Les évènements indésirables de grade 3-4 comprenaient des troubles hématologiques (n=17, 100%) et des infections documentées (n=5, 29%). La thérapie combinée GOCYT a montré une toxicité acceptable chez les enfants lourdement prétraités atteints de LAM réfractaires ou en rechute**. »**

5.3.1.2 Autre information
Selon le protocole de l'ANSM, MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) fait l'objet d'un PGR européen ne prévoyant aucune mesure supplémentaire de réduction des risques.

« En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler sur la fiche de suivi (cf. Annexe II.2 du protocole de l'ANSM) et le déclarer dès que possible au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe V du protocole de l'ANSM) »

05.4 Intérêt de la spécialité pour les patients

Selon l'ANSM « Globalement, selon les données disponibles, le ratio bénéfice/risque de gemtuzumab ozogamicine est présumé positif dans le traitement des adultes et des enfants de 2 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde CD33-positive réfractaires ou en rechute, à l'exception de la leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire. »

Compte tenu de ces données, la Commission estime que MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) contribue à l'amélioration ou l'absence de dégradation de l'état de santé du patient dans le « traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33 positive en rechute ou réfractaire chez

l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire et à l'exception des patients adultes qui ont une mutation FLT3 éligibles préférentiellement à un traitement par XOSPATA (giltéritinib) en monothérapie » et que l'intérêt de l'utilisation de MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) dans ces situations cliniques est établi.

06 POPULATION CONCERNÉE

La population cible de MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) correspond aux patients adulte et enfant à partir de 2 ans atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33 positive en rechute ou réfractaire, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire et à l'exception des patients adultes avec une mutation FLT3 éligibles préférentiellement à un traitement par XOSPATA (giltéritinib) en monothérapie.

En France, l'incidence de la LAM a été estimée à partir des registres des cancers du réseau Francim à 3 428 nouveaux cas en 2018[5]. Le nombre de nouveaux cas de LAM chez les enfants de 2 ans et plus n'est pas connu avec précision mais on estime à environ 120 le nombre de nouveaux cas de LAM chez les patients de moins de 19 ans[6].

D'après ce rapport, le nombre de nouveau cas de leucémie aigue promyélocytaire (LAP) est de 228 patients/an. Le nombre cas incident de LAM non-LAP serait donc de 3 200.

Considérant qu'environ 30 % des patients sont réfractaires à une première ligne de traitement (soit 960 patients). Environ 75 % des patients en réponse complète vont rechuter dont environ 90 % rechuteront dans l'année (avis d'expert) soit 1512 patients. Ainsi, le nombre de patients avec une LAM (non-LAP) en rechute et réfractaire serait d'environ 2 472 patients par an.

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[7] soit chez 2 171 patients.

Enfin, la population de patients en rechute et réfractaire avec une mutation FLT3 et éligibles à un traitement par XOSPATA (giltéritinib) est au maximum de 30 %[3], soit 651 patients.

Compte tenu de ces données, la population cible incidente concernée par l'utilisation de MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) dans l'indication de la RTU peut être estimée à un maximum de 1 520 patients.

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

- les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) réfractaire ou en rechute ont généralement un mauvais pronostic.
- la place de la spécialité MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) dans la stratégie thérapeutique,
- l'analyse des données d'efficacité et de tolérance disponibles.
- le fait que l'utilisation de ce médicament ait un intérêt pour les patients,

[5] InVERSUS. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible sur : https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018

[6] HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 25 janvier 2017 pour ZAVEDOS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15601_ZAVEDOS_PIC_EI_LAM_pediatrie_Avis2_CT15601.pdf

[7] 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.

la commission de la transparence estime bien fondée la prise en charge à titre dérogatoire des spécialités MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) dans l'indication « Traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33 positive en rechute ou réfractaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire et à l'exception des patients adultes avec une mutation FLT3 éligibles préférentiellement à un traitement par XOSPATA (giltéritinib) en monothérapie».