



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 janvier 2017

Date d'examen par la Commission : 11 janvier 2017

idarubicine

ZAVEDOS 5 mg, poudre pour solution pour perfusion

Boite de 1 flacon (CIP : 34009 557 484 6 5)

ZAVEDOS 10 mg, poudre pour solution pour perfusion

Boite de 1 flacon (CIP : 34009 557 482 3 6)

ZAVEDOS 5 mg/5 ml, solution pour perfusion

Boite de 1 flacon en polypropylène (CIP : 34009 562 865 4 6)

ZAVEDOS 10 mg/10 ml, solution pour perfusion

Boite de 1 flacon en polypropylène (CIP : 34009 562 866 0 7)

ZAVEDOS 20 mg/20 ml, solution pour perfusion

Boite de 1 flacon en polypropylène (CIP : 34009 562 867 7 5)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	L01DB06 (Anthracycline et apparentés)
Motif de l'examen	Extension d'indication pédiatrique
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Idarubicine, en association avec la cytarabine est indiqué dans le traitement de 1ère ligne d'induction de la rémission chez des enfants non précédemment traités et atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM). »

SMR	<u>Important</u>
ASMR	Au regard des résultats de l'étude ayant comparé l'efficacité de l'idarubicine à la daunorubicine dans le cadre d'un protocole d'induction, la Commission considère que ZAVEDOS (idarubicine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la daunorubicine dans le traitement d'induction de la LAM chez des enfants non précédemment traités.
ISP	ZAVEDOS (idarubicine) a un impact sur la santé publique, au même titre que CERUBIDINE (daunorubicine).
Place dans la stratégie thérapeutique	Comme chez l'adulte, les anthracyclines font partie intégrante des protocoles de chimiothérapie, notamment en induction de la LAM. Dans le cadre des protocoles d'induction, l'idarubicine (ZAVEDOS) par voie I.V. se situe comme une alternative à la daunorubicine (CERUBIDINE) dans le traitement de la LAM de l'enfant non précédemment traité.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : - ZAVEDOS 5 mg et 10 mg, poudre pour solution pour injection : 11/07/1991 - ZAVEDOS 5 mg/5 ml, 10 mg/10 ml et 20 mg/20 ml, solution pour injection : 02/11/2000 Date de l'extension d'indication pédiatrique : 10/07/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01D Antibiotiques cytotoxiques et apparentés L01DB Anthracyclines et apparentés L01DB06 Idarubicine

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux Collectivités de ZAVEDOS, sous forme injectable, dans une extension d'indication pédiatrique : le traitement de 1^{ère} ligne d'induction de la rémission de la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) non précédemment traitée, en association à la cytarabine.

L'utilisation de l'idarubicine en association à une polychimiothérapie de la leucémie aiguë myéloïde est décrite dans la littérature depuis les années 90. Cette extension d'AMM nationale a été octroyée par application de l'article 45 du règlement (CE) N° 1901/2006 « paediatric worksharing » et repose sur une revue bibliographique.

Les génériques à base d'idarubicine ayant obtenu une AMM par procédure décentralisée disposent d'indications différentes de celles de ZAVEDOS : pas d'AMM dans la LAM de l'enfant (uniquement chez l'adulte non traité ou en rechute ou réfractaire pour l'induction d'une rémission) et une AMM dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) en rechute chez les enfants (et les adultes) en deuxième intention.

ZAVEDOS, sous forme de gélule, dispose d'une AMM nationale dans le cadre d'un traitement palliatif chez le sujet âgé de plus de 60 ans ayant une leucémie aiguë myéloblastique ne pouvant recevoir une chimiothérapie intensive. Les présentations sous forme de gélule ne sont donc pas non concernées par la présente demande.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « Leucémies aiguës myéloblastiques.
- **Idarubicine, en association avec la cytarabine est indiqué dans le traitement de 1^{ère} ligne d'induction de la rémission chez des enfants non précédemment traités et atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM).**
- Leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute. »

04 POSOLOGIE

« **Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)** :

[...] Régimes en association :

Chez les enfants atteints de LAM l'intervalle de dose recommandé pour l'idarubicine en association avec la cytarabine est de 10 à 12 mg/m² de surface corporelle et par jour pendant 3 jours en injection intraveineuse lente.

REMARQUE : ces recommandations sont générales. Pour la posologie exacte, reportez-vous aux protocoles individuels.

[...] Dose cumulative :

Une dose cumulative de 93 mg/m² apparaît rarement cardiotoxique chez l'adulte. Le petit enfant peut être plus susceptible à la cardiotoxicité cumulative.

Ces schémas posologiques doivent être considérés en tenant compte de l'état hématologique du patient et des doses des autres cytotoxiques associés. »

05 BESOIN MEDICAL¹

Les leucémies aiguës représentent 30% des cancers de l'enfant de moins de 15 ans. Elles forment un groupe hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par un syndrome myéloprolifératif et par la présence à l'hémogramme de nombreux précurseurs immatures (blastes) de type myéloïdes (LAM) ou lymphoïdes (LAL) et par des anomalies des lignées hématopoïétiques.

Il en existe 2 grands types de leucémies aiguës: les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). A l'inverse de chez l'adulte, les LAL sont de loin les plus fréquentes chez l'enfant (80 à 85%). Rares chez l'enfant, les LAM surviennent avant 2 ans ou après 15 ans. Leur incidence chez les enfants de moins de 15 ans est estimée à 6,2 cas sur 1 000 000 par an².

Les leucémies aiguës engagent rapidement le pronostic vital si elles ne sont pas traitées. Elles constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Les options thérapeutiques sont définies en fonction du type de leucémie aiguë et des facteurs pronostiques (en particulier génétiques). La prise en charge thérapeutique repose schématiquement sur une polychimiothérapie (induction, consolidation, entretien) adaptée à l'âge.

Le traitement des leucémies aiguës comporte une polychimiothérapie intensive qui comporte plusieurs phases : induction, puis consolidation et entretien.

Dans le cadre des LAM, le protocole comprend deux phases thérapeutiques :

¹ Institut national du cancer, HAS. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Leucémies aiguës de l'adulte. Guide affection longue durée. novembre 2011

² INSERM. Estimation de l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant en France, 2004-2008. Registre national des hémopathies malignes de l'enfant, 2004-2008 : <http://rncc.inserm.fr/statistiques-incidence-tableau-1.php>

- une phase d'induction : le traitement d'induction de référence consiste généralement en l'administration d'aracytine à doses conventionnelles et d'anthracyclines (daunorubicine ou idarubicine) ou un anthracenedione (mitoxantrone) associées à un troisième agent cytotoxique, l'étoposide ou la 6-thioguanine. Il permet d'obtenir une rémission complète dans 80% des cas environ.

- une phase de consolidation : cette phase comporte généralement 3 cures de chimiothérapie intensive, avec notamment utilisation d'aracytine à fortes doses et d'anthracyclines, selon les protocoles.

Les indications de la greffe sont plus fréquentes en première rémission complète des LAM que des LAL.

Le traitement d'entretien n'est pas justifié dans les LAM, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire, où il peut être envisagé.

Malgré les progrès réalisés depuis le début des années 1990 avec l'intensification des cures de chimiothérapie et l'utilisation de l'aracytine à haute dose, le pronostic des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) de l'enfant reste réservé et moins bon que celui des leucémies aiguës lymphoblastiques. La survie à cinq ans des leucémies aiguës myéloblastiques de l'enfant de 1 à 15 ans atteint désormais 67% [63-70,2]³.

Le besoin thérapeutique pour le traitement d'induction lors de la première ligne de traitement est partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les médicaments de la LAM sont utilisés en association, dans le cadre de protocoles thérapeutiques. Des spécialités suivantes, à base d'anthracyclines ou apparentées, disposent d'une AMM dans le traitement de la LAM :

- NOVANTRONE (mitoxantrone) et ses génériques (ayant une AMM nationale) avec le libellé d'indication AMM suivant : « Leucémies aiguës myéloïdes : utilisée seule, la mitoxantrone permet d'obtenir un taux de réponse complète de 30 à 50 % chez des patients en rechute. L'association à d'autres produits anticancéreux tels que la cytosine arabinoside permet d'augmenter le taux de réponse. »
- ADRIBLASTINE (doxorubicine) dans les leucémies aiguës
- CERUBIDINE (daunorubicine) dans la LAM y compris chez l'enfant.

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Anthracyclines					
CERUBIDINE (daunorubicine) Sanofi-Aventis France	Chez l'enfant, dans le cadre de polychimiothérapies : - Leucémie Aiguë Lymphoïde - Leucémie Aiguë Myéloïde	02/04/14	Important	ASMR V dans la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques de l'enfant.	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

³ Lacour B, Goujon S, Guissou S, et al. Childhood cancer survival in France, 2000-2008. Eur J Cancer Prev 2014;23(5):449-57

► Conclusion

Le comparateur le plus cliniquement pertinent de ZAVEDOS (idarubicine) est la CERUBIDINE (daunorubicine), une autre anthracycline ayant une AMM validée spécifiquement chez l'enfant dans le traitement de la LAM.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni quatre publications concernant :

- deux études comparatives comparant l'idarubicine dans le cadre de protocoles d'induction de la LAM de l'enfant :
 - étude AML-BFM 93^{4,5} comportant une comparaison de l'idarubicine à la daunorubicine ;
 - étude AML-BFM 2004⁶ ayant pour objectif de comparer la daunorubicine liposomale à l'idarubicine au cours du premier cycle d'induction. La forme liposomale de la daunorubicine n'ayant pas l'AMM dans cette indication, cette étude n'est pas retenue. Les résultats ne sont présentés qu'à titre informatif en annexe.
- deux autres études qui n'ont pas pour objectif l'évaluation de l'efficacité de l'idarubicine et qui ne permettent pas d'évaluer spécifiquement son intérêt :
 - étude AML-BFM 98⁷ ayant pour objectif de comparer deux schémas thérapeutiques de traitement de consolidation. Auparavant, tous les patients recevaient un traitement d'induction contenant de l'idarubicine. Seuls les résultats de cette phase d'induction sont présentés à titre informatif en annexe ;
 - NOPHO-AML 2004⁸ ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un protocole basé sur la réponse au traitement d'induction qui comportait de l'idarubicine.

07.1 Efficacité

Seuls les principaux résultats de l'étude AML-BFM 93^{4,5} observés au cours du premier cycle d'induction sont détaillés dans le tableau ci-dessous car ils concernent la comparaison de l'idarubicine à l'un de ses comparateurs, la daunorubicine (objectif 1).

⁴ Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M et al. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. AML-BFM Study Group. Leukemia 2001, 15:348-54

⁵ Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M et al. Improved Treatment Results in High-Risk Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients After Intensification With High-Dose Cytarabine and Mitoxantrone: Results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt- Münster 93. Journal of Clinical Oncology, 2001, 19(10) : 2705-13

⁶ Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin JP et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicine as induction for pediatric acute myeloid leukemia: results from Study AML-BFM 2004. Blood 2013 ; 122(1):37-43

⁷ Creutzig U, Zimmermann M, Lehrnbecher T et al. Less Toxicity by Optimizing Chemotherapy, but Not by Addition of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Children and Adolescents With Acute Myeloid Leukemia: Results of AML-BFM 98 J Clin Oncol 2006, 24:4499-4506

⁸ Abrahamsson J et al. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. J Clin Oncol. 2011, 29(3):310-5

Tableau : Etude AML-BFM 93 : phase d'induction

Type d'étude et objectifs	Critères d'inclusion et âge des patients inclus	Schémas thérapeutiques	Résultats selon le traitement d'induction
Etude randomisée, en ouvert <u>Objectifs:</u> 1) comparer l'efficacité de la daunorubicine à l'idarubicine (en association à la cytarabine et à l'étoposide) au cours du premier cycle d'induction de chimiothérapie 2) comparer deux protocoles de traitement de consolidation chez les patients à haut risque de rechute	N=471 enfants de <18 ans atteints de LAM nouvellement diagnostiquée entre 01/1993 et 06/1998, non précédemment traités âge médian : 7,8 ans < 2 ans : 112 (24%) [2-9] ans : 174 (37%) [10-17] : 185 (39%)	Traitement d'induction (n=358 randomisés) : J1 à 8 : cytarabine IV, 100 mg/m²/jour J6 à 8 : étoposide IV 150 mg/m² J3 à 5 : - groupe AIE : idarubicine IV 12 mg/m²/jour (n=183) - groupe ADE : daunorubicine IV 30 mg/m²/12h (n= 175)	<u>Critère principal de jugement</u> Réponse précoce ($\leq$ 5% de blastes à J15) : AIE : 83% (119/144) versus ADE : 69% (103/149), p=0,01 (LAM3 exclus). <u>Critères secondaires de jugement</u> Rémission complète : AIE : 85% (156/183) versus ADE : 86% (151/175), p=0,88 ; NS (LAM3 inclus). Délai médian pour atteindre la rémission complète : AIE : 56 jours versus ADE : 65 jours, p=0,14 ; NS Probabilité de survie sans événement à 5 ans : AIE : 55% $\pm$ 4% versus ADE : 49% $\pm$ 4%, p=0,29 ; NS Probabilité de survie sans maladie à 5 ans : AIE : 65% $\pm$ 4% versus ADE : 57% $\pm$ 4%, p=0,15 ; NS Probabilité de survie à 5 ans : AIE : 64% $\pm$ 5% versus ADE : 59% $\pm$ 4%, p=0,23 ; NS

Après le traitement d'induction, les patients étaient traités en fonction de leur niveau de risque. Les patients à haut risque étaient randomisés en deux groupes de traitement :

- patients à risque standard : LAM M1/M2 avec présence de corps d'Auer, M4E0 et $\leq 5\%$ de blastes à J15 ou M3 quelques soit le nombre de blastes à J15 : traitement de consolidation sans traitement HAM (n=161)
- patients à haut risque : tous les autres patients (n=310 dont 196 randomisés)
 - groupe 1 : traitement HAM précoce puis un traitement de consolidation (n=98)
 - groupe 2 : traitement de consolidation suivi d'un traitement HAM tardif (n=98)

Traitement HAM : fortes doses de cytarabine 3 g/m²/12h de J1 à J3 puis mitoxantrone 10 mg/m² à J4 et J5.

Traitement de consolidation comportant 6 semaines de traitement :

thioguanine 60 mg/m² per os jours 1 à 43 ; prednisolone 40 mg/m² per os jours 1 à 28 ; vincristine 1,5 mg/m² jours 1, 8, 15, et 22 ; doxorubicine 30 mg/m² jours 1, 8, 15, et 22 ; cytarabine 75 mg/m² jours 3 à 6, 10 à 13, 17 à 20, 24 à 27, 31 à 34, et 38 à 41 ; cytarabine intrathécale aux jours 1, 15, 29, et 43 ; cyclophosphamide 500 mg/m²/jour aux jours 29 et 43.

Puis les patients recevaient successivement :

- traitement d'intensification : fortes posologies de cytarabine et de l'étoposide (traitement HD-A et VP), puis une irradiation crânienne était réalisée.
- traitement d'entretien : à base de thioguanine et de cytarabine.

Une greffe de cellules souches hématopoïétique était recommandée chez les enfants à haut risque en rémission complète après le deuxième cycle d'induction et disposant d'un donneur HLA-identique.

Les résultats obtenus à la suite de ces phases de traitement (notamment correspondants à l'objectif 2 visant à comparer 2 protocoles de consolidation chez les patients à haut risque de rechute) ne sont pas décrits car ils ne concernent pas l'évaluation de l'idarubicine.

Pour information, les résultats, quel que soit le groupe de traitement, ont été les suivants :

- rémission complète : 82%
- probabilité de survie à 5 ans : 60% $\pm$ 3%,
- survie sans événement à 5 ans : 51% $\pm$ 2%
- survie sans maladie à 5 ans : 62% $\pm$ 3%
- décès précoce (<6 semaines après traitement) : 7%
- non répondeurs : 9%.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

7.2.1 Données issues l'étude clinique comparative (AML-BFM-93)

Le nombre d'infections a été supérieur dans le groupe cytarabine/idarubicine/étoposide (128/143, 90%) que dans le groupe cytarabine/daunorubicine/étoposide (112/145, 77%). Parmi les patients ayant eu une mucite, celle-ci a été considérée comme grave (toxicité de grade 2 minimum) chez 10 des 27 patients (37%) traités par AIE, et chez 2 des 11 patients (18%) traités par ADE.

La toxicité cardiaque a été similaire entre les deux groupes de traitement (réduction de la fraction d'éjection de grade 1 à 3) : 8/127 patients (6%) dans le groupe ADE et 7/120 patients (6%) dans le groupe AIE).

La toxicité hématologique était plus importante dans le groupe AIE que dans le groupe ADE : l'aplasie durait 2 jours supplémentaires chez les patients du groupe AIE comparativement aux patients du groupe ADE. La durée médiane jusqu'à récupération du taux de plaquettes normal était similaire entre les deux groupes.

7.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables sont similaires chez les adultes et les enfants, à l'exception d'une plus grande susceptibilité à la toxicité cardiaque induite par les anthracyclines chez les enfants. Leur fonction cardiaque doit faire l'objet d'une surveillance régulière à long terme.

Les événements fréquemment rapportés ($\geq 1/10$) durant l'administration de ZAVEDOS selon le RCP sont répertoriés dans le tableau suivant :

Tableau1: événements indésirables fréquents ($\geq 1/10$)

Infections et infestations	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémies, leucopénies, neutropénies, neutropénie fébrile, pancytopénies, thrombocytopénies
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie
Affections cardiaques	Tachycardie cardiaque sinusale, Tachyarythmie, Bradycardie, Diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements Diarrhée Mucite/stomatite Douleurs abdominales/sensations de brûlures
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie
Affections du rein et des voies urinaires	Coloration en rouge des urines 1 à 2 jours après administration
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre
Investigations	Diminutions asymptomatiques de la fraction d'éjection ventriculaire gauche Anomalies de l'ECG (anomalie de l'onde T)

07.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS (CMA aout 2016), 12 676 flacons de ZAVEDOS ont été vendus à l'hôpital sur une année :

- 405 flacons ZAVEDOS 20 mg
- 10 313 flacons ZAVEDOS 10 mg
- 1 958 flacons ZAVEDOS 5 mg.

07.4 Résumé & discussion

Depuis des décennies, les anthracyclines font partie intégrante des protocoles de chimiothérapie de la LAM, chez l'adulte comme en pédiatrie.

Les données à l'appui de l'extension d'indication de ZAVEDOS (idarubicine) dans le traitement d'induction de la LAM, chez des enfants non précédemment traités reposent principalement sur l'étude AML-BFM 93 qui a comparé l'idarubicine à la posologie de 12 mg/m²/jour IV à la daunorubicine (30 mg/m²/12h I.V.) dans le cadre de polychimiothérapies comportant de la cytarabine et de l'étoposide.

A J15, la proportion d'enfants ayant répondu précocement ($\leq 5\%$ de blastes) a été plus élevée dans le groupe traité par idarubicine que dans le groupe daunorubicine : 83% (119/144) versus

69% (103/149), $p=0,01$ (critère principal). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur les autres critères, notamment la survie sans événement et la survie, à 5 ans. Comme les autres anthracyclines, le profil de ZAVEDOS (idarubicine) est marqué par une cardiotoxicité, une myélosuppression et une toxicité gastro-intestinale.

Dans le cadre de protocoles thérapeutiques utilisés lors du traitement d'induction des LAM, les données disponibles ne permettent pas de démontrer un impact supplémentaire de ZAVEDOS (idarubicine) sur la morbi-mortalité par rapport aux autres anthracyclines.

07.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a cité aucune étude en cours ou à venir dans la LAM en pédiatrie.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{9,10,11}

Dans le cadre de la prise en charge de la leucémie aigüe myéloblastique, différents protocoles de chimiothérapies comportent des anthracyclines, notamment en induction dans le but d'obtenir une rémission complète. A ce jour, en France, 2 spécialités disposent d'une AMM spécifiquement en pédiatrie :

- CERUBIDINE (daunorubicine) qui a obtenu en 2011 une extension d'indication dans la LAM (et dans la LAL) chez l'enfant ;
- ZAVEDOS (idarubicine) qui a obtenu en 2015 une extension d'indication dans la LAM chez des enfants non précédemment traités, en association à la cytarabine dans le traitement de 1^{ère} ligne d'induction de la rémission.

Place de la spécialité dans la stratégie

Les protocoles de chimiothérapie actuellement utilisés, à base de cytarabine et d'une anthracycline et généralement d'un troisième cytotoxique (tel que l'étoposide ou la 6-thioguanine), permettent d'obtenir un pourcentage de rémission complète de plus de 80% durant la phase d'induction.

Dans le cadre de ces protocoles d'induction, l'idarubicine (ZAVEDOS) par voie I.V. se situe comme une alternative à la daunorubicine (CERUBIDINE) dans le traitement de la LAM de l'enfant non précédemment traité.

⁹ National Cancer Institute. Childhood Acute Myeloid Leukemia/Other Myeloid Malignancies Treatment. Disponible à l'adresse : https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-aml-treatment-pdq#section/_52

¹⁰ Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an International Expert Panel. American Society of Hematology Blood. 2012;120(16):3187-3205.

¹¹ Enrica M et al. Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: practice Guidelines by the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation Haematologica.2008; 94(1)

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Les leucémies aigües myéloblastiques (LAM) sont des hémopathies rares chez l'enfant. Ce sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoïétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et finalement de nombreux organes. Il s'agit d'affections graves qui engagent le pronostic vital.

► ZAVEDOS (idarubicine) entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette anthracycline, dans le cadre de protocole comportant de la cytarabine, est important.

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

► Il existe des alternatives médicamenteuses en particulier une autre anthracycline, la daunorubicine, qui dispose d'une AMM spécifiquement chez l'enfant.

► Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
 - de sa faible incidence en pédiatrie,
 - du besoin médical partiellement couvert en traitement d'induction,
 - au vu des données disponibles et de la place des anthracyclines dans la stratégie thérapeutique de la LAM reconnue par l'usage,
 - de l'absence d'impact sur la qualité de vie et l'organisation des soins,
- ZAVEDOS (idarubicine) a un impact sur la santé publique, au même titre que CERUBIDINE (daunorubicine).

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZAVEDOS, en association à la cytarabine, est important dans le traitement de 1^{ère} ligne d'induction de la rémission de la leucémie aiguë myéloblastique chez des enfants non précédemment traités.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au regard des résultats de l'étude ayant comparé l'efficacité de l'idarubicine à la daunorubicine dans le cadre d'un protocole d'induction, la Commission considère que ZAVEDOS (idarubicine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la daunorubicine dans le traitement d'induction de la LAM chez des enfants non précédemment traités.

09.3 Population cible

La population cible de ZAVEDOS (idarubicine), en association à la cytarabine dans le cadre d'un traitement d'induction, est représentée par les enfants ayant une LAM nouvellement diagnostiquée.

D'après le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE) qui enregistre spécifiquement les cas d'hémopathies malignes chez les enfants atteints âgés de moins de 15 ans et résidant en France métropolitaine à la date de diagnostic, le nombre moyen de cas annuels de leucémies de l'enfant de moins de 15 ans est de 495 (sur la période de 2006-2010) dont 20% de LAM soit 100 cas.

Sur la base des données rapportées par l'institut de veille sanitaire dans son rapport sur les cancers en France¹², la population pédiatrique incidente de LAM en 2012 s'élève à 90 cas chez les enfants âgés entre 0 et 14 ans et à 31 cas chez les 15 - 19 ans.

Conclusion/estimation

La population cible dans cette indication peut être estimée à environ 120 enfants.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de 1^{ère} ligne d'induction de la rémission chez des enfants non précédemment traités et atteints de LAM, en association à la cytarabine, et aux posologies de l'AMM.

¹² Monnereau A, Remontet L, Maynadié M et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Institut de veille sanitaire ; 2013. p. 59-63 <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012>

Etude	Type d'étude et objectifs	Critères d'inclusion et âge des patients inclus	Schémas thérapeutiques	Résultats <i>seuls seront rapportés ceux observés durant la phase d'induction comportant de l'idarubicine</i>
AML BFM 2004⁶	Etude randomisée Objectifs : 1) comparer l'efficacité de la daunorubicine liposomale à l'idarubicine associés à la cytarabine et à l'étoposide au cours du premier cycle d'induction de chimiothérapie 2) comparer l'efficacité de 2 traitements de consolidation chez les patients à haut risque	N=611 enfants de <18 ans atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, non précédemment traités Age médian : Groupe ADLE : 9,8 ans Groupe AIE : 8,3 ans	Traitement d'induction (n=521 randomisés) : J1 à 8 : cytarabine IV, 100 mg/m ² /jour J6 à 8 : étoposide IV 150 mg/m ² J3 à 5 : - groupe ADLE : daunorubicine liposomale IV 80 mg/m ² /jour (n=257) - groupe AIE : idarubicine IV 12 mg/m ² /jour (n=264) Après le traitement d'induction les patients étaient traités en fonction de leur niveau de risque : « risque standard » ou « haut risque » selon les mêmes critères que dans l'étude AML-BFM 93 Patients à risque standard : - second cycle d'induction AIE puis - traitement de consolidation HAM - traitement d'intensification Patients à haut risque : - second cycle d'induction HAM - traitement de consolidation : - groupe 1 : 2-chloro-2-deoxyadenosine + cytarabine + idarubicine - groupe 2 : cytarabine + idarubicine - Puis les patients recevaient successivement un traitement de consolidation HAM puis un nouveau cycle d'intensification	Résultats selon le traitement d'induction (ADLE vs AIE) : Critère principal : Probabilité de survie sans événement à 5 ans : ADLE : 59±3% versus AIE : 53±3%, p=0,25, NS Critères secondaires : Blastes > 5% à J15 : ADLE : 25% versus AIE : 15%, p<0,01 (LAM3 exclus) Blastes > 5% à J28 : ADLE : 23% versus AIE : 18%, p=0,27 (LAM3 exclus) Rémission complète : ADLE : 89% versus AIE : 88%, p =0,79, NS Incidence des rechutes à 5 ans : ADLE : 29±3% versus AIE : 31±3%, p=0,79, NS Probabilité de survie à 5 ans : ADLE : 76±3% versus AIE : 75±3%, p=0,65, NS Résultats quel que soit le groupe de traitement : Survie à 5 ans : 74%+/- 2%, Survie sans événement : 55% +/-2%
AML BFM 98⁷	Etude randomisée Objectifs : 1) comparer l'efficacité de deux traitements de consolidation sur la survie sans événement 2) comparer la réduction de	N=473 enfants de <18 ans atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, non précédemment traités < 2 ans : 112 patients (24%) [2-9] ans : 147 patients (31%)	Traitement d'induction (AIE): J1 à 8 : cytarabine IV, 100 mg/m ² /jour J3 à 5 : idarubicine IV 12 mg/m ² /jour J6 à 8 : étoposide IV 150 mg/m ² Après le traitement d'induction les patients ont été randomisés en fonction de leur niveau de risque : « risque standard » ou « haut risque » selon les mêmes critères que dans l'étude AML-BFM 93 + 15J après le traitement d'induction : - Groupe A : G-CSF	Résultats durant la phase d'induction : Réponse précoce (≤ 5% de blastes à J15) : 83% Décès précoces : 3% Non répondeurs : 10% Résultats quel que soit le groupe de traitement : Rémission complète : 88% Probabilité de survie à 5 ans : 62%+/- 3%, Survie sans événement à 5 ans : 49% +/-3% Survie sans maladie à 5 ans : 57%+/- 3%.

	l'incidence des infections sévères	[10-17] : 214 patients (45%)	- Groupe B : placebo Traitement HAM : J1 à 3 : fortes doses de cytarabine 6 g/m²/jour J4 et 5 : mitoxantrone 10 mg/m² Traitement de consolidation Groupe 1 : un cycle long de 6 semaines Groupe 2 : deux cycles courts Traitement d'intensification : fortes posologies de cytarabine et de l'étoposide (traitement HD-A et VP), puis une irradiation crânienne était réalisée. Traitement d'entretien : à base de thioguanine et de cytarabine.									
(NOPHO) AML 2004 ⁸	Etude en ouvert Evaluer l'efficacité d'un protocole basé sur la réponse au traitement d'induction.	N=151 enfants de <15 ans atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, non précédemment traités < 2 ans : 46 patients (31%) [2-9] ans : 62 patients (41%) [10-17] : 43 patients (29%)	1^{er} cycle traitement d'induction : J1 à 4 : cytarabine (IV) à faible dose (200 mg/m²) J1 à 4 : étoposide (IV) (100 mg/m²) J1 à 4 : 6-thioguanine (100 mg/m²) par voie orale J2, J4 et J6 : idarubicine IV (12 mg/m²). Tous les patients recevaient un deuxième cycle d'induction. A J15, si ≥ 5% blastes dans la moelle osseuse, le 2ème cycle était administré immédiatement ; si < 5% blastes, le 2^{ème} cycle était administré après la récupération hématologique. 2^{ème} cycle traitement d'induction : J1 à 5 : faible dose de cytarabine (100 mg/m² en IV) J1 à 3 : mitoxantrone (10 mg/m² en IV). Les patients n'obtenant pas de rémission après ces deux cycles, recevaient un 3^{ème} cycle traitement d'induction à base de fludarabine, cytarabine, et facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF). Les patients en rémission recevaient traitement de consolidation/intensification.	Réponse après le premier cycle d'induction : Bons répondeurs (< 5% blastes à J15) : 112 patients, 74% Répondeurs intermédiaires (à J15 : 5% ≤ blastes <15%) : 25 patients, 17% Faibles répondeurs (≥15% blastes à J15) : 12 patients, 7% Décès précoce (dans les 6 semaines après le traitement) : 1% Taux de rémission : <5% blastes dans la moelle ; Plaquettes≥80x10⁶L ; Nombre absolu neutrophiles (NAN) ≥ 1.0x10⁹L ; Absence d'atteinte extra médullaire) <table><tr><td></td><td>Taux de rémission</td></tr><tr><td>Après le premier cycle d'induction (n=151)</td><td>112/151 (74%)</td></tr><tr><td>Après le deuxième cycle d'induction (n=150)</td><td>138/150 (92%)</td></tr><tr><td>Après le troisième cycle d'induction (n=151)</td><td>147/151 (97,8%)</td></tr></table> Résultats pour l'ensemble des patients : Réponse complète : 97,8% Survie sans événement à 3 ans : de 57%+/-5% Survie globale à 3 ans : 69%+/-5%		Taux de rémission	Après le premier cycle d'induction (n=151)	112/151 (74%)	Après le deuxième cycle d'induction (n=150)	138/150 (92%)	Après le troisième cycle d'induction (n=151)	147/151 (97,8%)
	Taux de rémission											
Après le premier cycle d'induction (n=151)	112/151 (74%)											
Après le deuxième cycle d'induction (n=150)	138/150 (92%)											
Après le troisième cycle d'induction (n=151)	147/151 (97,8%)											