



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 24 JUIN 2020

*giltéritinib*

**XOSPATA 40 mg, comprimé pelliculé**

**Première évaluation**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation du gène FLT3.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès dans la stratégie thérapeutique.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LAM a pour objectifs d'une part l'obtention d'une rémission complète permettant la récupération de fonction de la moelle osseuse et d'autre part à limiter le risque et le délai de la rechute généralement associé à un mauvais pronostic. La nature des traitements est fondée sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive, et à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La prise en charge est ainsi déterminée par la mise en balance des objectifs et des risques encourus dépendant des caractéristiques du patient (état général, âge, comorbidités), de la maladie (groupe de risque génétique, ligne de traitement) et de la disponibilité d'un donneur de CSH.

Chez les patients ayant une LAM en rechute ou réfractaires (à partir de la 2ème ligne de traitement), la stratégie thérapeutique dépend du délai de rechute et des caractéristiques relatives au patient, la

maladie et la possibilité de réaliser une greffe allogénique de CSH. Les options reposent sur une chimiothérapie intensive de rattrapage par la cytarabine associée à une anthracycline chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive, ou par l'azacitidine (VIDAZA), la cytarabine faible dose ou les soins de support pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive. En cas de rémission complète, une allogreffe de CSH peut être envisagée.

### **Place du médicament**

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 atteints d'une LAM en rechute ou réfractaires avec une mutation FLT3.

La Commission souligne toutefois que l'on ne dispose pas de données chez les patients en 3<sup>ème</sup> ligne et plus et que les données sont limitées chez les patients avec une mutation FLT3-TKD, chez les patients avec un score ECOG > 1 et chez les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne par un inhibiteur de FLT3. De plus, il n'est pas possible d'évaluer l'utilité propre du traitement d'entretien post-greffe par XOSPATA (giltéritinib).

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Inscription</b>
<b>Indication concernée</b>	« XOSPATA est indiqué en monothérapie chez les adultes présentant une leucémie aigüe myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3 »
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité d'une stratégie thérapeutique comprenant XOSPATA (giltéritinib) en monothérapie par rapport à une stratégie thérapeutique basée une chimiothérapie de rattrapage au choix de l'investigateur, sur la durée de survie globale (critère de jugement principal) avec un gain médian de 3,7 mois (HR = 0,637 ; IC<sub>95%</sub> [0,490 ; 0,830] ; p<sub>unilatéral</sub> = 0,0004),</li> <li>- du besoin médical partiellement couvert par les protocoles de chimiothérapie et par l'allogreffe de CSH,</li> </ul> <p>et malgré,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- les incertitudes sur la quantité d'effet spécifique de XOSPATA (giltéritinib) dans la mesure où les patients des deux groupes pouvaient bénéficier d'une allogreffe de CSH,</li> <li>- l'impossibilité de déterminer de façon robuste l'impact d'une stratégie avec XOSPATA (giltéritinib) par rapport à une stratégie basée sur la chimiothérapie de rattrapage sur la proportion de patients conduits à l'allogreffe de CSH (seul traitement potentiellement curatif),</li> <li>- et l'absence de données robustes sur la qualité de vie (critère de jugement exploratoire dans une étude réalisée en ouvert),</li> </ul> <p>XOSPATA (giltéritinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire avec une mutation FLT3.</p>
<b>ISP</b>	XOSPATA (giltéritinib) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Compte tenu de la supériorité démontrée sur la durée de survie globale d'une stratégie thérapeutique comprenant XOSPATA (giltéritinib) 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 atteints d'une LAM en rechute ou réfractaire avec une mutation FLT3.</p> <p>La Commission souligne toutefois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- que l'on ne dispose pas de données chez les patients en 3<sup>ème</sup> ligne et plus (soit à partir de la 2<sup>ème</sup> rechute),</li> <li>- que les données sont limitées chez les patients avec une mutation FLT3-TKD, chez les patients avec un score ECOG &gt; 1 et chez les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne par un inhibiteur de FLT3,</li> <li>- et qu'il n'est pas possible d'évaluer l'utilité propre du traitement d'entretien post-greffe par XOSPATA (giltéritinib).</li> </ul>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **XOSPATA 40 mg (giltéritinib), comprimé pelliculé**, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) obtenue en octobre 2019 dans l'indication « en monothérapie chez les adultes présentant une leucémie aigüe myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3 ».

XOSPATA (giltéritinib) a été disponible en France depuis mars 2019 dans le cadre d'ATU nominatives et entre le 18 septembre 2019 et le 7 janvier 2020 dans le cadre d'une ATU de cohorte dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM octroyée, à savoir chez les patients atteints de LAM avec mutation FLT3, en rechute à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne ou à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne chez des adultes non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage, ou chez les patients réfractaires.

A noter également que XOSPATA (giltéritinib) a obtenu le statut de médicament orphelin en janvier 2018 et a bénéficié d'une procédure d'évaluation accélérée par l'EMA (Agence Européenne du Médicament)<sup>1</sup>.

Le giltéritinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), notamment de FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3). Il inhibe la signalisation et la prolifération du récepteur FLT3 dans les cellules exprimant FLT3 de manière active constitutionnellement, ce qui inclut les duplications internes en tandem de la partie juxta-membranaire (FLT3-ITD), les mutations ponctuelles du domaine tyrosine kinase (FLT3-TKD-D835Y) ou l'association des deux, et induit l'apoptose des cellules leucémiques exprimant FLT3-ITD<sup>1</sup>.

## 02 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« XOSPATA est indiqué en monothérapie chez les adultes présentant une leucémie aigüe myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3. »

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement par Xospata doit être initié et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant de prendre le giltéritinib, les patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire doivent avoir la confirmation de la mutation du gène FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) (duplication interne en tandem [ITD] ou domaine tyrosine kinase [TKD]) au moyen d'un test validé.

Xospata peut être réintroduit chez les patients après une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) (voir tableau 1).

### Posologie

La dose initiale recommandée est de 120 mg de giltéritinib (trois comprimés de 40 mg) une fois par jour.

Les paramètres biochimiques sanguins, y compris la créatine phosphokinase, doivent être évalués avant le début du traitement, au jour 15 puis chaque mois pendant toute la durée du traitement.

---

<sup>1</sup> EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). XOSPATA. Assessment Report. 19 September 2019. EMA/545585/2019. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xospata-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xospata-epar-public-assessment-report_en.pdf)

Un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé avant l'initiation du traitement par le giltéritinib, aux jours 8 et 15 du cycle 1 et avant le début de chaque période de trois mois (voir rubriques 4.4 et 4.8). Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. La réponse peut être tardive ; par conséquent, la poursuite du traitement à la dose prescrite pendant au maximum 6 mois doit être envisagée afin de permettre l'observation d'une réponse clinique.

En l'absence de réponse (le patient n'a pas obtenu de RCc) après 4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 200 mg (cinq comprimés de 40 mg) une fois par jour, si elle est tolérée ou cliniquement justifiée.

#### Modifications de la dose

**Tableau 1. Recommandations pour l'interruption, la réduction de la dose et l'arrêt du traitement par Xospata chez les patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire**

Critères	Administration de Xospata
Symptômes du syndrome de différenciation	<ul style="list-style-type: none"> <li>En cas de suspicion d'un syndrome de différenciation, administrer des corticoïdes et mettre en place une surveillance hémodynamique (voir rubrique 4.4 du RCP).</li> <li>Interrompre le giltéritinib si les signes et/ou symptômes sévères persistent pendant plus de 48 heures après le début des corticoïdes.</li> <li>Reprendre le giltéritinib à la même dose lorsque les signes et symptômes reviennent à un niveau de Grade 2<sup>a</sup> ou inférieur.</li> </ul>
Symptômes du syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêter le giltéritinib</li> </ul>
Intervalle QTc > 500 ms	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le giltéritinib.</li> <li>Reprendre le giltéritinib à une dose réduite (80 mg ou 120 mg<sup>b</sup>) lorsque l'intervalle QTc revient à <math>\pm</math> 30 ms de sa valeur à l'initiation du traitement, ou à <math>\leq</math> 480 ms.</li> </ul>
Intervalle QTc augmenté de > 30 ms à l'ECG au jour 8 du cycle 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirmer par un ECG au jour 9.</li> <li>Si confirmé, envisager une réduction de la dose à 80 mg ou 120 mg<sup>b</sup>.</li> </ul>
Symptômes de pancréatite	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le giltéritinib jusqu'à résolution de la pancréatite.</li> <li>Reprendre le traitement par le giltéritinib à une dose réduite (80 mg ou 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
Autre toxicité de Grade 3 <sup>a</sup> ou supérieure considérée comme reliée au traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le giltéritinib jusqu'à la disparition de la toxicité ou son retour à un niveau de Grade 1<sup>a</sup>.</li> <li>Reprendre le traitement par le giltéritinib à une dose réduite (80 mg ou 120 mg<sup>b</sup>).</li> </ul>
GCSH programmée	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le traitement par le giltéritinib une semaine avant l'administration du protocole de conditionnement pour la GCSH.</li> <li>Le traitement peut être repris 30 jours après la GCSH en cas de succès de la prise de greffe, d'absence de maladie du greffon contre l'hôte aiguë de grade <math>\geq</math> 2 et en cas de RCc.<sup>c</sup></li> </ul>

a. Le Grade 1 est léger, le Grade 2 est modéré, le Grade 3 est grave, le Grade 4 engage le pronostic vital.

b. La dose quotidienne peut être réduite de 120 mg à 80 mg ou de 200 mg à 120 mg.

c. Le taux de rémission complète composite (RCc) est défini comme le total des taux de rémission, RC (voir rubrique 5.1 pour la définition de la RC), RCp [RC avec récupération plaquettaire partielle ( $< 100 \times 10^9/L$ )] et RCh (RC avec récupération hématologique partielle et neutropénie résiduelle  $< 1 \times 10^9/L$  avec ou sans récupération plaquettaire complète).

[...]

#### Mode d'administration

Xospata est administré par voie orale.

Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Ils doivent être avalés entiers avec un verre d'eau et ne doivent pas être cassés ni écrasés. »

## 04 BESOIN MEDICAL

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par une différenciation anormale de cellules souches hématopoïétiques (CSH) aboutissant à une prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux (myéloblastes). L'OMS retient comme seuil diagnostique, l'infiltration de la moelle osseuse par plus de 20 % de blastes non lymphoïdes<sup>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 3 428 nouveaux cas en 2018<sup>3</sup>.

La classification de l'OMS<sup>2</sup> distingue quatre groupes principaux de LAM selon l'origine, l'aspect morphologique des blastes ou certaines caractéristiques cytogénétiques ou moléculaires considérées comme fondatrices (certaines autres anomalies moléculaires sous-clonale pouvant être retrouvées dans plusieurs catégories) :

- LAM avec anomalies génétiques récurrentes (RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, MLLT3-KMT2A, PML-RAR, BCR-ABL1, NPM1, CEBPA etc.),
- LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies
- LAM secondaires (chimiothérapies, radiothérapie etc.)
- LAM sans spécification particulière (LAM avec différenciation minimale, LAM sans maturation, LA myélo-monocytaire, LA monoblastique etc.)

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. L'envahissement de la moelle est responsable de cytopénies, elles-mêmes à l'origine d'un tableau clinique non spécifique d'insuffisance médullaire (malaise, pâleur, hémorragies, infections, fièvre, sepsis...) dont certaines manifestations graves engagent le pronostic vital à court terme. On distingue d'autre part des symptômes spécifiques du syndrome tumoral liés aux atteintes extramédullaires (sang, vaisseaux, peau, système nerveux central...).

L'*European LeukaemiaNet* (ELN) et le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) ont proposé des classifications pronostiques selon le type de réarrangements cytogénétiques et/ou moléculaires (cf. Annexe 1) permettant de classer les patients selon leur niveau de risque (faible/favorable, intermédiaire et élevé/défavorable). Le pronostic est également lié à l'âge, à l'état général, la présentation clinique ou encore les antécédents de traitement. Ainsi, le taux de rémission complète (RC) après chimiothérapie d'induction est d'environ 70 % chez les patients jeunes et d'environ 50 % chez les patients > 60 ans en première ligne alors qu'il n'est que de 20 à 30 % chez les patients avec une maladie réfractaire ou en rechute<sup>4,5,6</sup>. D'une manière générale, environ 30 % des adultes atteints de LAM seront réfractaires au traitement d'induction (absence de RC ou RCi après 2 cycles) et 75 % des patients ayant obtenu une réponse complète vont rechuter<sup>1</sup>. La survie varie également selon les caractéristiques biologiques. A 5 ans elle serait d'environ 55 %, 25 % et 5 % chez les patients de risques pronostiques favorable, intermédiaire et défavorable<sup>7</sup>. Enfin, la survie à 5 ans est estimée à environ 10 % pour les patients en rechute<sup>1</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> 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>

<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> Döhner et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations From an International Expert Panel. *Blood*. 2016; 129 (4) : 424-447.

<sup>7</sup> Kumar, C.C., Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes Cancer*. 2011;2:95-107.

FLT3 est un récepteur de tyrosine kinase transmembranaire exprimé par les cellules souches hématopoïétiques et les précurseurs myéloïdes. La mutation du gène FLT3 fait partie des 3 mutations géniques ayant une signification pronostique (FLT3, NPM1 et CEBPα). Elle est retrouvée chez environ 30% des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée (25 % ayant une duplication en tandem du domaine juxta-membranaire - FLT3-ITD et < 10 % ayant une mutation du domaine tyrosine-kinase - FLT3-TKD). Alors que le pronostic lié à la mutation TKD n'est pas connu avec précision, la mutation ITD est associée à un pronostic particulièrement sombre (risques ELN/NCCN intermédiaire/élevé), notamment chez les patients dont le ratio allélique (allèle muté/allèle non muté) est élevé (> 0,5). On note en effet des taux de rechute plus importants, des durées de rémission plus courtes (6 versus 11,5 mois) ainsi que des durées de survie sans maladie (16 à 27 % versus 41 % à 5 ans) et de survie globale (15 à 31 % versus 42 % à 5 ans) raccourcies chez les patients avec une mutation FLT3-ITD<sup>1</sup>. Enfin, bien qu'il n'existe pas de méthode standardisée pour ce dosage ni de seuil pronostique, la recherche de la mutation est recommandée dès le diagnostic afin d'adapter la prise en charge. De plus, en raison de l'évolution du statut de mutation FLT3 dans le temps, sa recherche et sa quantification doivent être réalisées à nouveau à la rechute<sup>8</sup>.

Selon les recommandations<sup>6,9,10</sup>, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LAM vise tout d'abord à l'obtention d'une RC par l'intermédiaire d'un traitement d'induction (afin de restaurer une fonction médullaire et ainsi limiter le risque d'infection et/ou saignement pouvant mettre en jeu le pronostic vital) et ensuite à limiter le risque et le délai de la rechute par un traitement de consolidation. La nature de ces traitements est fondée sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive et à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La prise en charge thérapeutique est ainsi déterminée par la mise en balance des objectifs et des risques encourus, dépendant eux-mêmes des caractéristiques du patient (état général, âge, comorbidités), de la maladie (groupe de risque cytogénétique, ligne de traitement) et de la disponibilité d'un donneur.

En 1<sup>ère</sup> ligne, une chimiothérapie d'induction « 3 + 7 » (3 jours d'anthracycline + 7 jours de cytarabine en continu) pendant 1 à 2 cycles doit être mise en place chez les patients éligibles, suivie en cas de RC d'un traitement de consolidation par 2 à 4 cycles de cytarabine administrée en bolus. L'ajout du gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG) peut être envisagé en cas de positivité du CD33, chez les patients ≥ 50 ans, en bon état général (ECOG 0 ou 1) et de risque génétique favorable ou intermédiaire<sup>11</sup>. Pour les patients avec une mutation FLT3, il convient d'ajouter la midostaurine (RYDAPT) au protocole « 3 + 7 », suivi d'un entretien par RYDAPT (midostaurine) en monothérapie en cas de RC<sup>12</sup>.

Pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive, les recommandations mentionnent l'azacitidine (VIDAZA), la decitabine (DACOGEN) ou la cytarabine à faible dose, utilisés jusqu'à progression. Néanmoins, la Commission a octroyé un SMR insuffisant à VIDAZA (azacitidine) dans la LAM avec plus de 30 % de blastes<sup>13</sup> ainsi qu'à DACOGEN (decitabine)<sup>14</sup>.

Pour les patients avec une mutation FLT3-ITD, une allogreffe de CSH (seul traitement potentiellement curatif) doit être envisagée dès l'obtention d'une RC, en fonction des caractéristiques du patient (état général, risque infectieux, comorbidités) et de la disponibilité d'un donneur.

En 2<sup>ème</sup> ligne, en l'absence de RC (patient réfractaire) ou pour les patients en rechute, des protocoles de chimiothérapie de rattrapage sont utilisés. En l'absence de données comparatives issues d'études randomisées, il n'existe pas de standard de traitement concernant la chimiothérapie de

<sup>8</sup> Daver et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33:299-312.

<sup>9</sup> NCCN Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guidelines. Version 3. 2020. December 23, 2019.

<sup>10</sup> Heuser M. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020.

<sup>11</sup> Avis CT du 3/04/209 – MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicin). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17023\\_MYLOTARG\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT17023.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17023_MYLOTARG_PIC_INS_Avis3_CT17023.pdf)

<sup>12</sup> Avis CT du 13/06 :2018 – RYDAPT (midostaurine). Disponible sur : [https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16582\\_RYDAPT\\_LAM\\_PIC\\_INS\\_Avis3%20\\_CT16582.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16582_RYDAPT_LAM_PIC_INS_Avis3%20_CT16582.pdf)

<sup>13</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>14</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)

rattrapage. Ces protocoles sont représentés par la cytarabine associée à une anthracycline (FLAG-IDA ; MEC etc.) chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive et par l'azacitidine (VIDAZA) (hors AMM), la cytarabine faible dose ou les soins de support pour les patients non éligibles. En cas de 2<sup>ème</sup> RC, une allogreffe de CSH peut être envisagée. A l'exception de XOSPATA (giltéritinib) et de VANFLYTA (quizartinib) qui dispose d'une AMM au Japon mais qui a reçu un avis négatif du CHMP en octobre 2019, aucun traitement spécifique n'est mentionné dans les recommandations européennes les plus récentes chez les patients en rechute ou réfractaire ayant une mutation FLT3<sup>10</sup>.

**Compte tenu du pronostic péjoratif chez les patients atteints de LAM avec une mutation FLT3 en rechute ou réfractaire et des alternatives disponibles, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert par les protocoles de chimiothérapie et par l'allogreffe de CSH. Il existe un besoin médical à disposer de traitements permettant d'allonger la survie des patients et d'améliorer leur qualité de vie.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de XOSPATA (giltéritinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse, utilisés chez les patients adultes atteints d'une LAM avec mutation du gène FLT3 en rechute ou réfractaires après un premier traitement d'induction.

### 05.1 Médicaments

Les traitements médicamenteux recommandés et utilisés en pratique chez les patients ayant une LAM FLT3+ en rechute ou réfractaires sont les protocoles de chimiothérapie suivants :

- pour les patients éligibles à une chimiothérapie intensive : protocoles de chimiothérapie à base de cytarabine à dose élevée ou intermédiaire en association à une anthracycline (protocoles IDAC +/- anthracycline, FLAG-IDA, MEC etc...),
- pour les patients inéligibles à une chimiothérapie intensive : l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose (LDAC).

Les médicaments disposant d'une AMM dans la LAM sont listés dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	Libellé d'ASMR	Prise en charge
<b>ARACYTINE</b> (cytarabine) Pfizer et génériques	Non	- Leucémies aiguës - Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë	<b>06/01/2016</b> (RI)	<b>Important</b>	<b>NA</b>	Oui
<b>CERUBIDINE</b> (daunorubicine) Sanofi-Aventis	Non	- Leucémies aiguës. - Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë	<b>02/02/2005</b> (RI)	<b>Important</b>	<b>NA</b>	Oui
<b>ZAVEDOS</b> (idarubicine) Pfizer et génériques	Non	Leucémies aiguës myéloblastiques	<b>05/12/2018</b> (inscription IDARUBICINE ACCORD)	<b>Important</b>	<b>NA</b>	Oui
<b>NOVANTRONE</b> (mitoxantrone) Meda Pharma et génériques	Non	La mitoxantrone est indiquée dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez l'adulte	<b>16/12/2015</b> (inscription MITOXANTRONE ACCORD)	<b>Important</b>	<b>NA</b>	Oui
Génériques à base d' <b>étoposide*</b>	Non	En association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde chez l'adulte et les patients pédiatriques.	<b>17/07/2019</b> (inscription ETOPOSIDE ACCORD)	<b>Important</b>	<b>NA</b>	Oui

CPT : Classe Pharmaco-thérapeutique ; NA : non applicable ; \* génériques de la spécialité VEPESIDE dont l'AMM est abrogée depuis le 15/05/2010

A noter que d'autres chimiothérapies (fludarabine, clofarabine, cladribine...) composent également certains de ces protocoles. Bien que ne disposant pas d'une AMM spécifiquement dans la LAM, elles sont recommandées et sont donc considérées comme des CCP utilisées dans le cadre de ces protocoles.

La spécialité VIDAZA (azacitidine) dispose d'une AMM en 1<sup>ère</sup> ligne chez les patients adultes non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétique. Dans cette indication, la CT a rendu un avis favorable à sa prise en charge par la solidarité nationale chez les patients avec 20-30% de blastes et une dysplasie de lignées multiples<sup>15</sup> et lui a accordé un SMR insuffisant chez les patients avec > 30 % de blastes<sup>13</sup>. Bien que son usage chez les patients en rechute ou réfractaires soit considéré comme hors-AMM, son utilisation est recommandée pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive. VIDAZA constitue donc un comparateur cliniquement pertinent de XOSPATA.

La décitabine (DACOGEN) est également citée dans les recommandations en tant qu'agent hypométhylant à utiliser chez des patients ayant une LAM en rechute ou réfractaire et inéligibles à une chimiothérapie intensive. Cependant, l'AMM de cette spécialité est restreinte aux patients nouvellement diagnostiqués, indication dans laquelle la Commission de la Transparence lui a octroyé un SMR insuffisant<sup>14</sup>. Cette spécialité a donc été radiée de la liste des médicaments agréés aux collectivités. Elle ne constitue donc pas un comparateur cliniquement pertinent de XOSPATA (giltéritinib).

Chez les patients inéligibles à une chimiothérapie intensive (peu importe la ligne), certaines recommandations citent le vénétoclax en association à l'azacitidine, la cytarabine ou la décitabine. Néanmoins cette spécialité ne dispose pas d'AMM en Europe dans le traitement de la LAM et les données sont préliminaires chez les patients en R/R. Elle ne constitue donc pas un comparateur cliniquement pertinent de XOSPATA (giltéritinib).

A noter enfin qu'un autre ITK, VANFLYTA (quizartinib), dispose d'une AMM au Japon chez les patients en rechute ou réfractaires avec une mutation FLT3-ITD. Cependant cette spécialité a reçu une opinion négative du CHMP en octobre 2019 et n'est donc pas disponible en France. Elle ne constitue donc pas un comparateur cliniquement pertinent.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Chez les patients ayant une LAM en rechute ou réfractaire, l'allogreffe de CSH est le seul traitement curatif, qu'il convient d'envisager dès que cela est possible.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de XOSPATA (giltéritinib) sont les protocoles de chimiothérapie, composés des médicaments cités dans le tableau et des médicaments utilisés hors-AMM ci-dessus, ainsi que l'allogreffe de CSH.**

<sup>15</sup> Avis CT du 29/04/2009 – VIDAZA (azacitidine). Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/vidaza\\_-\\_ct-6362.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/vidaza_-_ct-6362.pdf)

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Indication (Idem à celle évaluée ou restreinte)	Oui / Non / En cours	Population(s) (celle de l'AMM ou restreinte)
Royaume-Uni	Oui	idem	En cours	-
Pays-Bas	Oui	idem	En cours	-
Belgique	Oui	idem	En cours	-
Espagne	Oui	idem	En cours	-
Italie	Oui	idem	En cours	-
Etats-Unis	Oui	"Treatment of adult patients who have relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a FLT3 mutation as detected by an FDA-approved test".	Oui	Indication de l'AMM

Informations communiquées par le laboratoire

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude pivot ADMIRAL, une étude de phase III randomisée, ouverte, ayant inclus 371 patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation du gène FLT3. Cette étude a comparé le giltéritinib à la chimiothérapie de rattrapage habituellement utilisée dans ce contexte.

### 07.1 Efficacité clinique

#### 7.1.1 Etude ADMIRAL

##### 7.1.1.1 Méthode

Références	Etude ADMIRAL <i>Peri AE. et al. Giltéritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med. 2019 ; 381 : 1728-40</i>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT02421939
<b>Type d'étude</b>	Etude clinique de phase III, prospective, de supériorité, randomisée, contrôlée versus comparateur actif (chimiothérapie de rattrapage), menée en ouvert et en deux groupes parallèles, multicentrique, internationale.
<b>Objectifs principaux de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité du giltéritinib par rapport à la chimiothérapie de rattrapage laissée au choix de l'investigateur en termes de survie globale et de réponse complète.
<b>Dates et durée de l'étude</b>	Début de l'étude (1 <sup>er</sup> patient randomisé) : 20 octobre 2015 Date de l'analyse intermédiaire : 18 septembre 2017 Date de l'analyse finale : 17 septembre 2018 Fin de l'étude (période de suivi à long terme) : Mars 2020
<b>Cadre de l'étude</b>	L'étude a été conduite dans 107 centres répartis dans 14 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 13 patients)

<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>* CSH : cellules souches hématopoïétiques ; LoDAC : cytarabine à faible dose ; MEC : mitoxantrone + étoposide + cytarabine à dose intermédiaire ; FLAG-Ida : fludarabine + cytarabine + G-CSF + idarubicine</p> <p>Les patients qui remplissaient les critères d'inclusion sont rentrés dans une période d'éligibilité de 14 jours avant d'être randomisés (ratio 2:1, randomisation stratifiée selon la réponse au traitement d'induction de 1<sup>ère</sup> ligne) pour recevoir le giltérinitib 120 mg ou une chimiothérapie de rattrapage (azacitidine, cytarabine faible dose, protocole MEC ou protocole FLAG-Ida) choisie par l'investigateur lors de la période d'éligibilité.</p> <p>Le giltérinitib, l'azacitidine et la cytarabine étaient donnés en continu (cycles de 28 jours) jusqu'à apparition d'un critère d'arrêt de traitement dont toxicité inacceptable, initiation d'un autre traitement, non-réponse, progression de la maladie ou absence de bénéfice clinique et greffe de CSH pour les patients du groupe chimiothérapie.</p> <p>Les protocoles MEC et FLAG-Ida étaient donnés pendant 2 cycles maximum. Les patients ont été évalués au jour 15 du premier cycle. Si la cellularité de la moelle osseuse était <math>\geq 20\%</math> avec une réduction d'au moins 50 % des blastes alors les patients pouvaient recevoir un deuxième cycle. Si la cellularité était entre 5 et 20 %, la décision d'un deuxième cycle était laissée à l'appréciation de l'investigateur. En cas de cellularité <math>&lt; 5\%</math> (et de l'absence de réponse complète), le traitement était arrêté.</p> <p>A noter que les patients des deux groupes qui obtenaient une réponse au traitement pouvaient bénéficier d'une allogreffe de CSH en cas d'éligibilité et d'identification d'un donneur compatible. Les patients du groupe chimiothérapie devaient arrêter définitivement le traitement avant de recevoir la greffe de CSH alors que pour les patients du groupe giltérinitib, le traitement pouvait être repris après la greffe sous certaines conditions (entre 30 et 90 jours après la greffe ; réussite de la greffe démontrée par un nombre absolu de neutrophiles <math>\geq 500/\text{mm}^3</math> et une numération plaquettaire <math>\geq 20\ 000/\text{mm}^3</math> sans transfusion ; pas de réaction du greffon contre l'hôte <math>\geq</math> grade 2 ; patient en réponse complète composite - RCc).</p> <p>A l'issue de la phase de traitement, les patients avaient une visite de fin de traitement/post-greffe dans les 7 jours suivant l'arrêt puis étaient suivis de façon rapprochée pendant 30 jours (visites téléphoniques si possible). Enfin les patients entraient dans une phase de suivi à long terme avec des visites tous les 3 mois jusqu'à 3 ans après la visite de fin de traitement.</p>
<p><b>Principaux critères d'inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients adultes,</li> <li>- avec un diagnostic de LAM primaire (de novo) ou secondaire à un syndrome myélodysplasique (SMD) selon la classification de l'OMS,</li> <li>- réfractaires ou en rechute après un traitement de première ligne de la LAM (avec ou sans greffe de cellules souches hématopoïétiques - GCSH),</li> <li>- ayant une mutation FLT3 (ITD [Internal Tandem Duplication] ou TKD [Tyrosine Kinase Domain] /D835 ou /I836),</li> <li>- avec un score de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 à 2,</li> <li>- éligibles à une chimiothérapie de rattrapage de faible ou haute intensité.</li> </ul> <p><i>A noter que les patients réfractaires étaient définis comme n'ayant pas atteint une RC / RCi (rémission complète avec récupération hématologique incomplète) / RCp (rémission complète avec récupération plaquettaire incomplète) sous traitement initial (c'est-à-dire après au moins 1 cycle d'un régime d'induction à base d'anthracycline pour les patients éligibles à un traitement standard ou au moins un protocole complet d'induction pour les patients non éligibles à un traitement standard). La première rechute hématologique non traitée était définie telle que le patient devait avoir atteint une RC/RCi/RCp sous traitement de première ligne et présenté une rechute hématologique ensuite.</i></p>
<p><b>Principaux critères de non-inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic de leucémie aigue promyélocytaire (LAP) ou de leucémie myéloïde chronique (LMC) BCR-ABL positive,</li> <li>- LAM secondaire à une chimiothérapie antérieure pour la prise en charge d'un autre cancer (à l'exception d'un SMD),</li> <li>- seconde rechute hématologique ou plus ou patient ayant déjà reçu une chimiothérapie de rattrapage pour une maladie réfractaire,</li> <li>- leucémie du système nerveux central (SNC) cliniquement active,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- traitement antérieur par giltéritinib ou autre inhibiteur FLT3 (à l'exception du sorafénib et de la midostaurine utilisés en première ligne)</li> <li>- insuffisance cardiaque congestive de classe 3 ou 4.</li> </ul>
<b>Méthode de randomisation</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 2 : 1) pour recevoir le giltéritinib ou la chimiothérapie de rattrapage au choix de l'investigateur.</p> <p>La randomisation était centralisée et stratifiée sur la réponse à la chimiothérapie de première ligne (<i>rechute ≤ 6 mois post-GCSH versus. rechute &gt; 6 mois post-GCSH versus. rechute ≤ 6 mois post-RCc sans GCSH versus. rechute &gt; 6 mois post-RCc sans GCSH versus. réfractaire primaire sans GCSH</i>) et sur la chimiothérapie de rattrapage utilisée (<i>haute intensité : MEC ou FLAG-Ida versus. faible intensité : azacitidine ou cytarabine</i>)</p>
<b>Traitement étudié</b>	<p><b>Groupe giltéritinib :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Giltéritinib PO 120 mg (3 comprimés de 40 mg) 1x/jour, jusqu'à l'obtention d'un critère d'arrêt de traitement (J1 = J28)</li> </ul> <p>Le traitement par giltéritinib pouvait être interrompu, la dose pouvait être réduite à 80 mg à l'instauration du traitement, puis à 40 mg (uniquement si bénéfice clinique déjà constaté), en cas d'événement indésirable (augmentation QTc, rétinopathie, myélosuppression et événements non hématologiques) ou si l'investigateur le jugeait nécessaire. En cas de réduction de dose, celle-ci ne pouvait plus être augmentée. Pour les patients n'atteignant pas de RCc (RC, RCp ou RCi) après le cycle 1, la dose pouvait être augmentée à 200 mg par jour.</p> <p><b>Groupe chimiothérapie</b> (au choix de l'investigateur) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Haute intensité</b> : 2 cycles maximum (J1 = J28) <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>FLAG-Ida</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Fludarabine : 30 mg/m<sup>2</sup>/jour IV pendant 5 jours</li> <li>o Cytarabine : 2000 mg/m<sup>2</sup>/jour IV pendant 5 jours</li> <li>o Idarubicine : 10 mg/m<sup>2</sup>/ jour IV pendant 3 jours</li> <li>o G-CSF : 300 µg/m<sup>2</sup>/jour SC ou IV pendant 5 jours</li> </ul> </li> <li>- <b>MEC</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Mitoxantrone : 8 mg/m<sup>2</sup>/jour IV pendant 5 jours</li> <li>o Etoposide : 100 mg/m<sup>2</sup>/jour IV pendant 5 jours</li> <li>o Cytarabine : 1000 mg/m<sup>2</sup>/jour IV pendant 5 jours</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- <b>Faible intensité</b> : jusqu'à l'obtention d'un critère d'arrêt de traitement (J1 = J28) <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cytarabine faible dose</b> : 20 mg SC ou IV 2x/jour pendant 10 jours</li> <li>- <b>Azacitidine</b> : 75 mg/m<sup>2</sup> SC ou IV 1x/jour pendant 7 jours</li> </ul> </li> </ul>
<b>Traitements concomitants</b>	<p>Dans le groupe giltéritinib, les inducteurs du CYP3A4 étaient interdits alors que les inhibiteurs ou inducteurs de la P-gp ainsi que les médicaments ayant pour cible les récepteurs à la sérotonine devaient être évités.</p> <p>Dans les deux groupes, tous les traitements anticancéreux pour la leucémie (radiothérapie, immunothérapie, chimiothérapie etc.) étaient interdits, à l'exception de l'hydroxyurée, de la chimiothérapie prophylactique intrathécale, de la radiothérapie crâniale et de la perfusion de lymphocytes du donneur et/ou de la chimiothérapie de conditionnement dans le cadre d'une greffe de CSH.</p>
<b>Co-critères de jugement principaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie globale (SG)</b> définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause</li> <li>- <b>Pourcentage de rémission complète (RC)/rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh)</b>, définie comme le pourcentage de patients avec une RC ou RCh à une des visites post-randomisation*</li> </ul> <p>*Le pourcentage de RC/RCh était un co-critère de jugement principal sur demande de la FDA et a été analysé uniquement dans le groupe giltéritinib lors de l'analyse intermédiaire n°1.</p>
<b>Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité</b>	<p><u>Cirières de jugements secondaires hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie sans événement (SSE)</b> définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du premier événement entre décès, rechute et échec du traitement (toutes causes confondues), dans les 30 jours suivants la dernière administration du produit à l'étude.</li> <li>- <b>Rémission complète (RC)</b>, définie comme le pourcentage de patients avec une RC à une des visites post-randomisation.</li> </ul> <p><u>Principaux critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans leucémie (SSL) ;</li> <li>- Durée de rémission ;</li> <li>- Taux de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) ;</li> <li>- Taux composite de rémission complète (RCc) ;</li> <li>- Evolution des taux de transfusion ;</li> <li>- Proportions de patients ayant reçu une greffe de CSH ;</li> </ul>

	<p>- Fatigue déclarée par les patients à l'aide du questionnaire BFI (Brief Fatigue Inventory)<sup>16</sup>.</p> <p>A noter que d'autres critères secondaires d'efficacité exploratoires, notamment des échelles de qualité de vie, ont été analysés mais ne seront pas décrits compte tenu de leur caractère exploratoire (score FACIT-Dys-SF, score FACT-Leu, EQ-5D-5L etc.)</p>
<p><b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b></p>	<p>En prenant l'hypothèse d'une survie globale médiane de 7,7 mois dans le groupe giltéritinib et de 5,0 mois dans le groupe chimiothérapie<sup>17</sup>, soit un Hazard Ratio (HR) de 0,65, 258 décès devaient être rapportés dans la population ITT pour atteindre une puissance de 90% avec un risque alpha bilatéral de 0,0245.</p> <p>En incluant un taux de retrait de consentement de 10 %, le nombre de sujets nécessaires était de 369 patients selon un ratio 2:1 (246 patients dans le groupe giltéritinib et 123 patients dans le groupe chimiothérapie).</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Dates d'analyses des données</u></p> <p>La première analyse intermédiaire (analyse du co-critère CR/CRh uniquement dans le groupe giltéritinib) était prévue après que 141 patients soient randomisés dans le groupe giltéritinib et que les patients des deux groupes aient été suivis pendant au moins 112 jours (4 cycles de traitement) après la randomisation. Cette analyse a été menée en vue de la demande d'enregistrement auprès de la FDA. L'analyse intermédiaire n° 2 (analyse d'efficacité et de futilité basée sur la SG) était prévue quand environ 50 % des décès planifiés (n = 129) devaient être observés. L'analyse finale de la SG, correspondant à l'analyse principale était prévue quand 258 décès devaient être observés dans la population ITT.</p> <p><u>Populations d'analyses</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'analyse principale des co-critères de jugement principaux (SG et CR/CRh) a été conduite dans la <b>population en intention de traiter (ITT)</b> définie comme l'ensemble des patients randomisés selon leur groupe de randomisation (quel que soit le traitement reçu) ;</li> <li>- La 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire des critères d'efficacité a été conduite dans la <b>population Response Rate Analysis (RAS)</b> définie par l'ensemble des patients étant à au moins 112 jours (4 cycles) post-randomisation ou post-dose 1 ;</li> <li>- Des analyses de sensibilité concernant les critères de jugement d'efficacité ont été réalisées sur les populations : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Full Analysis Set (FAS)</b> définie par l'ensemble des patients randomisés présentant une mutation FLT3 selon leur groupe de randomisation ;</li> <li>- <b>Per protocole (PP)</b> définie par l'ensemble des patients randomisés selon leur groupe de randomisation et n'ayant pas présenté un des critères d'exclusion (non-respect des critères d'inclusion/exclusion, administration du mauvais traitement ou dose incorrecte, traitement concomitant interdit, évaluation de la réponse non disponible, patient randomisé mais non traité, absence de test FLT3...)</li> </ul> </li> <li>- Les analyses de tolérance ont été menées sur la <b>population de tolérance</b> définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'au moins un des traitements à l'étude (selon le traitement effectivement reçu)</li> </ul> <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u></p> <p>Concernant le pourcentage de CR/CRh (co-critère de jugement principal), évalué uniquement dans le groupe giltéritinib lors de la première analyse intermédiaire, l'intervalle de confiance à 95 % a été calculé. Si la borne inférieure de cet intervalle de confiance bilatéral était supérieure à 12%, l'étude pouvait se poursuivre.</p> <p>La survie globale (deuxième co-critère de jugement principal), a été évaluée lors de l'analyse intermédiaire n°2 et lors de l'analyse finale en utilisant la méthode de Kaplan-Meier pour tracer les courbes de survie et un test du log rank stratifié pour la comparaison des groupes. Un modèle de régression à risques proportionnels de Cox stratifié a été utilisé pour le calcul du Hazard ratio (HR) et de son intervalle de confiance.</p> <p>Le critère de jugement secondaire de survie sans événements (SSE) a été analysé selon la même méthodologie que la SG.</p> <p>Un test de Cochran-Mantel-Haenszel, ajusté selon les facteurs de stratification, a été utilisé pour le second critère de jugement secondaire hiérarchisé de réponse au traitement (RC).</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur la survie globale, sur les populations FAS et PP ainsi qu'en censurant les patients bénéficiant d'une greffe et ceux recevant un traitement ultérieur pour la leucémie.</p> <p>Des analyses en sous-groupes ont également été effectuées selon les principales caractéristiques de patients (âge, sexe, statut ECOG, type de mutation FLT3) ou des facteurs de stratification à la randomisation (réponse à la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne et chimiothérapie de rattrapage utilisée).</p>

<sup>16</sup> Le questionnaire BFI permet d'évaluer la sévérité de la fatigue et son impact sur les activités quotidiennes des patients atteints de cancer, sous traitement anticancéreux, sur les 24 heures précédentes. Le questionnaire comprend 9 items permettant de créer un score moyen de fatigue global sur une échelle de 0 à 10. Plus le score est élevé, plus l'état de fatigue est élevé. [Mendoza TR. et al. *The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer. 1999 ; 85 : 1186-96.*]

<sup>17</sup> Absence de justification concernant l'hypothèse de survie globale dans le groupe contrôle.

#### Contrôle du risque alpha

Le risque alpha global bilatéral de 0,05 a été partagé entre les deux co-critères de jugement principaux. Un risque alpha unilatéral de 0,0005 (0,001 bilatéral) a été arbitrairement sélectionné pour compenser l'inflation du risque alpha due à l'analyse intermédiaire n°1 réalisée uniquement dans le groupe gilteritinib et n'a pas été réattribué en cas de positivité et de poursuite de l'étude.

Un risque alpha bilatéral de 0,049 a donc été attribué à la survie globale et aux critères secondaires hiérarchisés. Afin de contrôler le risque alpha dû aux analyses multiples du critère principal et des critères secondaires hiérarchisés lors de l'analyse intermédiaire n° 2 et de l'analyse finale, des bornes de significativité ont été calculées pour chaque critère et chaque analyse selon une fonction de dépense du risque alpha (et bêta) de Pocock/O'Brien-Fleming (cf. tableau ci-dessous)

Analyse	Critère de jugement	Population d'analyse	Borne d'efficacité		Borne de futilité	
			Borne de significativité unilatérale (p value)	HR	Borne de significativité unilatérale (p value)	HR
Analyse interm n° 1	% CR/CRh	RAS	NA (alpha unilatéral 0,0005)	NA	NA	NA
Analyse interm n° 2	SG	ITT	0,00147	0,57	0,38674	0,95
	SSE	ITT	0,01519	0,69	0,30218	0,91
	% RC	ITT	0,01519	NA	0,30218	NA
Analyse finale	SG	ITT	0,02402	0,77	NA	NA
	SSE	ITT	0,01357	0,75	NA	NA
	% RC	ITT	0,01357	NA	NA	NA

A noter qu'aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'a été mis en place pour les analyses en sous-groupes ainsi que pour les autres critères de jugements secondaires.

#### Amendements au protocole

Le protocole initial, daté du 24 mars 2015, a été amendé 11 fois à la date de l'analyse finale. Parmi les principaux amendements au protocole on note : la définition des patients en rechute après un 1<sup>ère</sup> ligne de traitement comme les patients ayant obtenu une RC/RCi/RCp mais ayant une rechute hématologique, l'exclusion de patients en rechute hématologique après un 2<sup>ème</sup> ligne de traitement ou qui ont reçu un traitement de sauvetage pour leur maladie réfractaire (soit en 3<sup>ème</sup> ligne), l'arrêt du traitement par AraC à faible dose, azacitidine ou gilteritinib en cas d'efficacité insuffisante et la suppression des mesures de qualité de vie lors de l'évaluation à 30 jours (amendement n° 1 du 22 juin 2015), l'exclusion de patients avec un QTcF > 450 msec, un allongement de l'intervalle QT, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie ainsi que la suppression de la greffe de CSH comme critère d'arrêt de l'étude (amendement n° 2 du 13/08/2015), la possibilité d'administrer aux patients 1 cycle supplémentaire en cas de cellularité de la moelle osseuse entre 5 et 20 % (amendement n° 4 du 9/12/2015), la modification du suivi à long terme, tous les 3 mois pendant 3 ans après la fin du traitement et l'ajout de la midostaurine parmi les traitements antérieurs autorisés (amendement n°7 du 8/08/2016), l'ajout d'un co-critère de jugement principal (CR/CRh) lors de la première analyse intermédiaire (amendement n° 8 du 20/09/2017).

### 7.1.1.2 Résultats

#### ► Effectifs

Au total, 371 patients ont été randomisés dans l'étude ADMIRAL, 247 dans le groupe gilteritinib et 124 dans le groupe chimiothérapie, correspondant à la population ITT.

Parmi ceux-ci, 5 n'avaient pas de mutation FLT3 confirmée (4 dans le groupe gilteritinib et 1 dans le groupe chimiothérapie). La population FAS était donc constituée de 366 patients (243 dans le groupe gilteritinib et 123 dans le groupe chimiothérapie).

Enfin, 84 patients (22,6 %), 30 patients du groupe gilteritinib et 54 patients du groupe chimiothérapie, ont présenté un critère d'exclusion et n'ont pas été inclus dans la population PP. Celle-ci comprenait donc 287 patients (217 dans le groupe gilteritinib et 70 dans le groupe chimiothérapie).

#### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes (Tableau 1). Il s'agissait en majorité de femmes (54,2 %), d'âge médian 62 ans, d'origine caucasienne dans plus de 60 % des cas, avec un score de performance ECOG de 0 ou 1 pour environ 84 % d'entre eux.

Les caractéristiques cliniques étaient également comparables entre les groupes. Les patients étaient atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) diagnostiquée depuis environ 5 mois, avec une

mutation FLT3, principalement ITD, bien que 5 patients n'eussent pas de mutation FLT3 (dont 4 dans le groupe giltéritinib). Très peu de patients avaient une atteinte du système nerveux central (SNC) mais environ 45 % avaient une maladie rapidement progressive.

Concernant les antécédents de traitements avant l'inclusion, 39,4 % des patients étaient réfractaires à au moins 1 cycle de traitement antérieur (échec du traitement) et 60,6 % étaient en rechute (à noter que 7 patients [1,9 %] étaient en 2<sup>ème</sup> rechute ou plus). Pour les patients en rechute, les deux tiers avaient rechuté dans les 6 mois, généralement après obtention d'une réponse complète (RC) (sans allogreffe). Tous les patients avaient reçu de la chimiothérapie (principalement les protocoles cytarabine + idarubicine, cytarabine haute dose ou cytarabine + daunorubicine) ainsi qu'un inhibiteur FLT3 dans 12,4 % des cas (sorafénib ou midostaurine).

**Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (étude ADMIRAL)**

Caractéristiques	Groupe giltéritinib (N = 247)	Groupe chimiothérapie (N = 124)	Total (N = 371)
<b>Âge</b>			
Moyenne - ans (ET)	59,0 (14,6)	57,6 (14,8)	58,5 (14,7)
Médiane - ans	62,0	61,5	62,0
≥ 65 ans – n (%)	106 (42,9)	49 (39,5)	155 (41,8)
≥ 75 ans – n (%)	28 (11,3)	15 (12,1)	43 (11,6)
<b>Sexe – n (%)</b>			
Féminin	131 (53,0)	70 (56,5)	201 (54,2)
<b>Groupe phénotypique – n (%)</b>			
Caucasien	145 (60,9)	75 (62,5)	220 (61,5)
Asiatique	69 (29,0)	33 (27,5)	102 (28,5)
Africain/afro-américain	14 (5,9)	7 (5,8)	21 (5,9)
Autres	10 (4,2)	5 (4,1)	15 (4,2)
Manquant	9	4	13
<b>Score de performance ECOG – n (%)</b>			
0 - 1	206 (83,4)	105 (84,7)	311 (83,8)
≥ 2	41 (16,6)	19 (15,3)	60 (16,2)
<b>Durée de la maladie – n (%)</b>			
Moyenne – mois (ET)	7,37 (7,21)	8,07 (9,67)	7,60 (8,11)
Médiane	5,80	5,30	5,60
<b>Leucémie du SNC – n (%)</b>			
oui	3 (1,2)	2 (1,6)	5 (1,3)
<b>Maladie rapidement progressive – n (%)</b>			
oui	113 (45,7)	55 (44,4)	168 (45,3)
<b>Statut mutationnel FLT3 – n (%)</b>			
FLT3-ITD	215 (87,0)	113 (91,1)	328 (88,4)
FLT3-TKD	21 (8,5)	10 (8,1)	31 (8,4)
FLT3 ITD et FLT3-TKD	7 (2,8)	0	7 (1,9)
Absence de mutation FLT3	4 (1,6)	1 (0,8)	5 (1,3)
<b>Statut de risque cytogénétique – n (%)</b>			
Favorable	4 (1,6)	1 (0,8)	5 (1,3)
Intermédiaire	182 (73,7)	89 (71,8)	271 (73,0)
Défavorable	26 (10,5)	11 (8,9)	37 (10,0)
Autres	35 (14,2)	23 (18,5)	58 (15,6)
<b>Traitements antérieurs de 1<sup>ère</sup> ligne – n (%)</b>			
Schéma thérapeutique			
Traitement d'induction	247 (100)	124 (100)	371 (100)
Traitement de consolidation	111 (44,9)	49 (39,5)	160 (43,1)
Traitement de maintenance	20 (8,1)	13 (10,5)	33 (8,9)
Type de traitement			
Chimiothérapie	247 (100)	124 (100)	371 (100)
Cytarabine + idarubicine	94 (38,1)	52 (41,9)	146 (39,4)
Cytarabine haute dose	64 (25,9)	36 (29,0)	100 (27,0)
Cytarabine + daunorubicine	69 (27,9)	28 (22,6)	97 (26,1)
Azacitidine	13 (5,3)	11 (8,9)	24 (6,5)
Decitabine	16 (6,5)	4 (3,2)	20 (5,4)
Cytarabine faible dose	9 (3,6)	4 (3,2)	13 (3,5)
Inhibiteurs FLT3	32 (13,0)	14 (11,3)	46 (12,4)
Sorafenib	18 (7,3)	6 (4,8)	24 (6,5)
Midostaurine	13 (5,3)	8 (6,5)	21 (5,7)
Quizartinib	1 (0,4)	0	1 (0,3)
<b>Réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne – n (%)</b>			
Meilleure réponse			

CR	130 (52,6)	69 (55,6)	199 (53,6)
CRp	3 (1,2)	1 (0,8)	4 (1,1)
CRi	18 (7,3)	4 (3,2)	22 (5,9)
Echec du traitement	96 (38,9)	50 (40,3)	146 (39,4)
Groupe de stratification			
Réfractaire primaire (sans allogreffe CSH)	98 (39,7)	48 (38,7)	146 (39,4)
Rechute	149 (60,3)	76 (61,3)	225 (60,6)
> 1 rechute	4 (1,6)	3 (2,4)	7 (1,9)
Rechute dans les 6 mois			
Après Rcc (sans allogreffe CSH)	67 (27,1)	34 (27,4)	101 (27,2)
Après allogreffe CSH	31 (12,6)	17 (13,7)	48 (12,9)
Rechute après 6 mois			
Après Rcc (sans allogreffe CSH)	34 (13,8)	17 (13,7)	51 (13,7)
Après allogreffe CSH	17 (6,9)	8 (6,5)	25 (6,7)

CSH : cellules souches hématopoïétiques ; ET : écart type ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; SNC : système nerveux central ; FLT3 : FMS like tyrosine kinase 3 ; ITD : internal tandem duplication ; TKD : tyrosine kinase domain.

## ► Exposition au traitement

A la date de l'analyse finale (17 septembre 2018), 89,8 % (333/371) des patients avaient arrêté le traitement (209 dans le groupe giltéritinib et 124 patients dans le groupe chimiothérapie). Seuls 38/247 patients (15,4 %) du groupe giltéritinib étaient donc toujours sous traitement.

Concernant les raisons d'arrêt du traitement, il semble que plus de patients du groupe giltéritinib par rapport au groupe chimiothérapie ont arrêté le traitement pour progression de la maladie (28,3 % versus 12,9 %), rechute de la maladie (13,4 % versus 1,6 %), décès (17,2 % versus 8,1 %) et événement indésirable (11,4 % versus 4,0 %) alors que plus de patients du groupe chimiothérapie ont arrêté le traitement pour manque d'efficacité (25,0 % versus 8,5 %) et retrait du consentement (19,4 % versus 2,0 %).

Concernant l'exposition au traitement, 246/247 patients (99,6 %) du groupe giltéritinib et 109/124 patients (87,9 %) du groupe chimiothérapie ont reçu au moins une dose de traitement. L'exposition médiane a été de 126 jours [min – max ; 4,0 – 885,0] pour 5 cycles [min – max ; 1,0 – 33,0] dans le groupe giltéritinib versus 28 jours [min – max ; 5,0 – 217,0] pour 1 cycle [min – max ; 1,0 – 7,0] dans le groupe chimiothérapie.

Dans le groupe chimiothérapie, parmi les 109 patients (87,9 %) qui ont reçu au moins une dose de traitement :

- 68 (62,4 %) ont reçu une chimiothérapie intensive (MEC pour 28 patients et FLAG-Ida pour 40 patients) sur les 75 identifiés lors de la période d'éligibilité, dont environ 93 % ont reçu 2 cycles.
- 41 (37,6 %) ont reçu une chimiothérapie de faible intensité (cytarabine faible dose pour 16 patients et azacitidine pour 25 patients) sur les 49 identifiés lors de la période d'éligibilité, dont plus de 80 % ont reçu au moins 2 cycles de traitement et environ 10 % ont reçu ≥ 6 cycles.

Parmi les patients du groupe giltéritinib, environ 95 % ont reçu plus d'un cycle et plus de 37 % ont reçu 6 cycles ou plus. A noter que 78/246 patients (31,7 %) ont eu une augmentation de la dose, 75 (30,5 %) ont eu une réduction de dose et 49,6 % ont eu une interruption de traitement. Enfin, une majorité a repris le traitement après allogreffe de CSH (40/63 ; 63 %).

## ► Co-Critères de jugement principaux

### ► Taux de rémission complète (RC) ou rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) (1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire ; groupe giltéritinib)

A la date de la première analyse intermédiaire, parmi les 142 patients du groupe giltéritinib composant la population RAS (patients suivis au moins 112 jours), le pourcentage de patients avec un rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) a été de 28,2 % (IC<sub>95%</sub> [20,9 ; 36,3]) dont 19,0 % (n = 27) avaient une RC et 9,2 % (n = 13) une RCh. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % étant supérieure au seuil de 12 % préétabli (considéré comme cliniquement pertinent), l'étude a pu se poursuivre.

A noter que le pourcentage de patients en RC/RCh a également été analysé de façon exploratoire lors de l'analyse finale. A titre descriptif, à la date d'analyse finale, ce pourcentage était de 34,0 %

(n = 84/247) dans le groupe giltéritinib et de 15,3 % (19/124) dans le groupe chimiothérapie ( $\Delta = 18,6\%$  ;  $IC_{95\%}$  [9,8 ; 27,4]).

### ▮ Survie globale (analyse finale)

A la date de l'analyse finale (17 septembre 2018), avec un suivi médian de 17,8 mois, 261 décès ont été rapportés, dont 171 dans le groupe giltéritinib (69,2 %) et 90 dans le groupe chimiothérapie (72,6 %).

Dans la population ITT, la médiane de survie globale a été de 9,3 mois ( $IC_{95\%}$  [7,7 ; 10,7]) dans le groupe giltéritinib et de 5,6 mois ( $IC_{95\%}$  [4,7 ; 7,3]) dans le groupe chimiothérapie. La différence de 3,7 mois était statistiquement significative au seuil alpha bilatéral de 0,049 (HR = 0,637 ;  $IC_{95\%}$  [0,490 ; 0,830] ;  $p_{unilatéral} = 0,0004$  ; seuil de significativité unilatéral prédéfini = 0,02402).

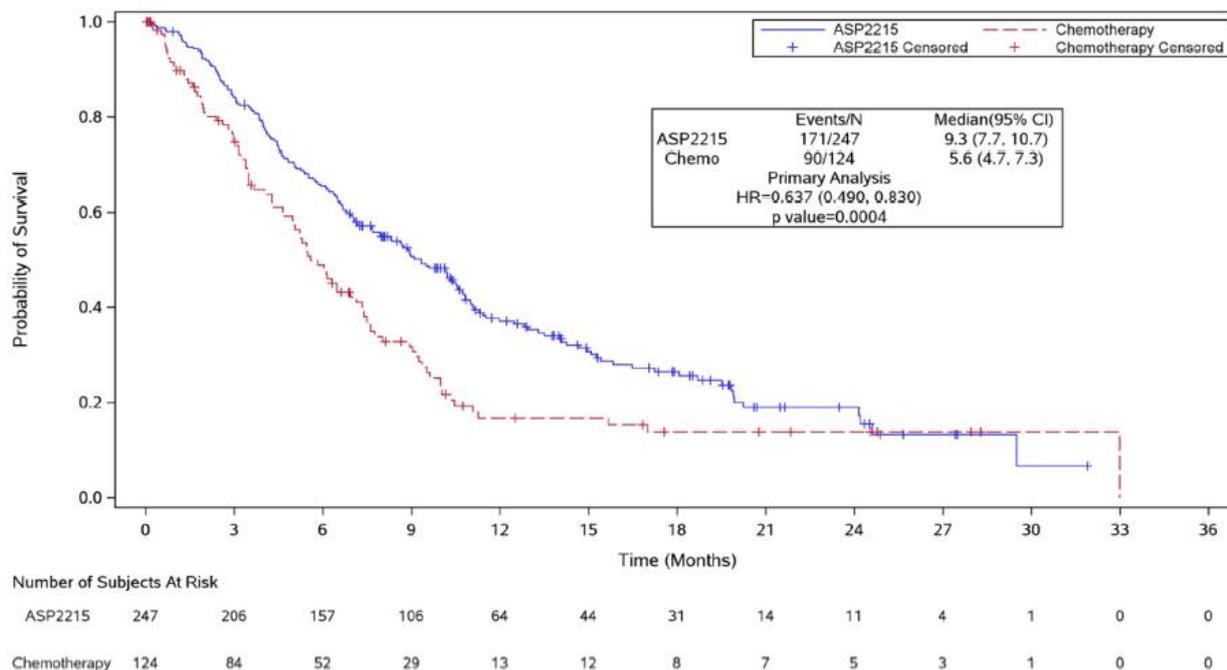


Figure 1. Courbe de Kaplan-Méier de la SG (étude ADMIRAL ; population ITT ; 17 septembre 2018)

### ▮ Analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité, prévue au protocole, a été réalisée en censurant les patients greffés à la date de la greffe. Cette analyse de sensibilité a confirmé la supériorité du groupe giltéritinib par rapport au groupe chimiothérapie sur la survie globale. Au total, 142 décès ont été rapportés dans le groupe giltéritinib (57,5 %) et 84 dans le groupe chimiothérapie (67,7 %). La médiane de survie globale dans cette population a été de 8,3 mois ( $IC_{95\%}$  [6,7 ; 10,2]) dans le groupe giltéritinib et de 5,3 mois ( $IC_{95\%}$  [4,3 ; 6,1]) dans le groupe chimiothérapie ( $\Delta = 3,0$  mois ; HR = 0,575 ;  $IC_{95\%}$  [0,434 ; 0,762]).

A noter que d'autres analyses de sensibilité ont été réalisées (sur les populations FAS et PP ainsi qu'en censurant les patients recevant un traitement ultérieur). Seule l'analyse sur la population PP n'a pas confirmé les résultats de l'analyse principale sur la survie globale (10,3 mois versus 7,8 mois ; HR = 0,841 ;  $IC_{95\%}$  [0,600 ; 1,180]).

### ▮ Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupe de la SG, prévues aux protocoles mais exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, ont été réalisées en fonction de l'âge, du sexe, du statut ECOG, du type de mutation FLT3 ou encore des facteurs de stratification à la randomisation (réponse à la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne et chimiothérapie de rattrapage utilisée). Les résultats de ces analyses en sous-groupes, sont présentés à titre informatif en annexe 2.

Concernant les facteurs de stratification à la randomisation, les résultats des sous-groupes sont cohérents avec ceux de l'analyse principale, hormis pour les patients réfractaires primaires dont l'analyse suggère l'absence de différence entre les groupes.

D'autres analyses en sous-groupe suggèrent également l'absence de différence entre les groupes, notamment pour les sous-groupes de patients avec une mutation FLT3-TKD, un score ECOG  $\geq 2$  ou chez les patients ayant reçu un inhibiteur FLT3 en 1<sup>ère</sup> ligne. A noter que les effectifs dans ces sous-groupes sont faibles.

### ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La survie sans événement et le pourcentage de patients en réponse complète (RC) étaient des critères de jugement secondaires hiérarchisés. Conformément à l'analyse séquentielle préétablie, en cas de différence statistiquement significative sur la SSE au seuil de significativité préétabli, le taux de réponse complète pouvait être testé.

#### ► Survie sans événements (SSE)

Pour rappel, la SSE était définie comme la durée entre la randomisation et l'événement arrivant en premier entre le décès, la progression de la maladie ou l'échec du traitement. A noter que la date de l'événement pour l'échec du traitement était la date de randomisation, ce qui explique l'allure de la courbe. De plus, le taux de censure dans le groupe chimiothérapie était important (50 % versus 23,5 %), ce qui pourrait être expliqué par une durée d'exposition au traitement courte (2 cycles maximum pour les protocoles MEC et FLAG-IDA) avec des défauts de documentation du statut de réponse ou de rechute des patients.

A la date de l'analyse, 189 patients du groupe gilteritinib (76,5 %) et 62 patients du groupe chimiothérapie (50,0 %) ont eu un événement. La médiane de SSE a été de 2,8 mois dans le groupe gilteritinib et de 0,7 mois dans le groupe chimiothérapie. La différence de 2,1 mois n'était pas statistiquement significative (HR = 0,793 ; IC<sub>95%</sub> [0,577 ; 1,089] ;  $p_{\text{unilatéral}} = 0,0415$  ; seuil de significativité unilatéral prédéfini = 0,01357 ; NS).

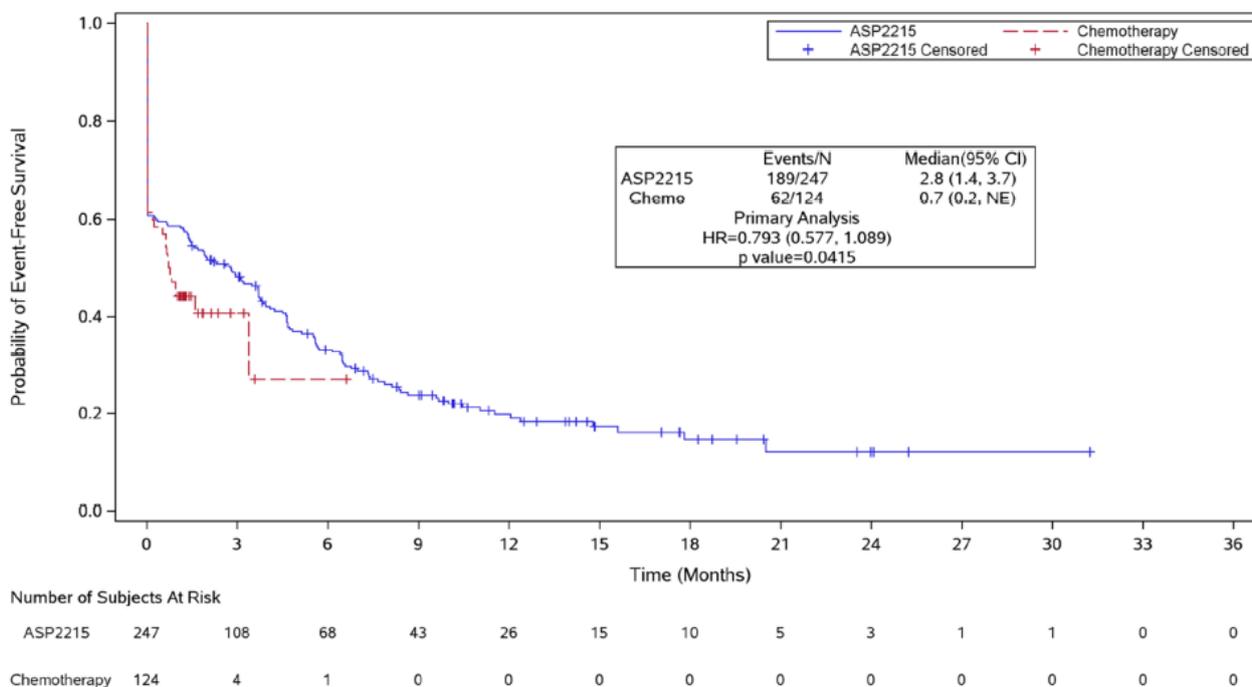


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la SSE (étude ADMIRAL ; population ITT ; 17 septembre 2018)

#### ► Taux de rémission complète (RC)

Compte tenu de l'absence de significativité statistique sur la SSE, la hiérarchie a été rompue et aucune conclusion ne peut donc être tirée de l'analyse du pourcentage de patients avec une RC (deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé).

A titre exploratoire, à la date de l'analyse finale, le pourcentage de patients ayant obtenu une RC était de 52/247 patients (21,1 %) dans le groupe gilteritinib et de 13/124 patients (10,5 %) dans le groupe chimiothérapie ( $\Delta = 10,6 \%$  ; IC<sub>95%</sub> [2,8 ; 18,4]).

#### ► **Autres critères de jugement secondaires (exploratoires)**

En l'absence de contrôle initial de l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests, les autres critères secondaires d'efficacité ne peuvent être considérés autrement que de manière exploratoire. Les résultats sont présentés en Annexe 3.

#### ► **Focus sur le pourcentage de patients greffés**

Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'un greffe de CSH lors de l'étude appartient aux critères de jugement secondaires considérés comme exploratoires compte tenu de l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests. L'analyse suggère néanmoins la supériorité du groupe gilteritinib sur l'accès à la greffe par rapport au groupe chimiothérapie avec 10,2 % de patients supplémentaires ayant bénéficié d'une greffe (25,5 % vs 15,3 % ; IC<sub>95%</sub> [1,2 ; 19,1]).

Une comparaison des caractéristiques des patients greffés et non greffés par groupe de traitement a été réalisée à la demande de l'EMA afin de déterminer si la différence en termes de patients conduits à la greffe était liée au traitement. Les patients greffés du groupe gilteritinib étaient plus âgés (âge médian de 55 ans versus 51 ans) alors que les patients du groupe chimiothérapie semblaient avoir un pronostic plus péjoratif (score ECOG > 2 pour 15,8 % versus 1,6 %, risque cytogénétique défavorable 26,3 % versus 3,2 %). L'éligibilité à une chimiothérapie intensive était quant à elle de 85,5 % versus 85,7 %. Cependant, l'éligibilité initiale à la greffe, les conditions d'accès à la greffe et la répartition des patients greffés en fonction des centres ne sont pas connues.

A noter enfin que chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH, le taux de RCc observé avant la greffe (RC + RCi + RCh) a été de 63,5 % dans le groupe gilteritinib et de 57,9 % dans le groupe chimiothérapie.

#### ► **Traitements concomitants**

Au total, dans la population ITT, 95,7 % des patients (355/371) ont reçu au moins un traitement concomitant pendant l'étude, 99,6 % (n = 246) dans le groupe gilteritinib et 87,9 % dans le groupe chimiothérapie. Les traitements concomitants les plus prescrits étaient le paracétamol (62,0 % des patients), l'allopurinol (53,1 %), l'aciclovir (48,0 %) et la levofloxacine (46,6 %).

La plupart des traitements concomitants ont été retrouvés à une fréquence plus élevée dans le groupe gilteritinib. Parmi les traitements les plus prescrits ( $\geq 30 \%$  des patients), il semble que plus de patients du groupe gilteritinib par rapport au groupe chimiothérapie (différence  $\geq 10 \%$ ) ont reçu du paracétamol (70,9 % versus 44,4 %) de la levofloxacine (54,7 % versus 30,6 %), de l'aciclovir (53,0 % versus 37,9 %), du potassium (45,7 % versus 33,1 %), de la vancomycine (44,1 % versus 16,9 %), de la piperacilline/tazobactam (37,7 % versus 22,6 %) et du chlorure de sodium alors que plus de patients du groupe chimiothérapie auraient reçu de l'ondansétron (42,7 % versus 24,7 %).

A noter que 83,3 % des patients de l'étude (309/371) ont eu au moins une transfusion pendant l'étude, 88,3 % dans le groupe gilteritinib versus 73,4 % dans le groupe chimiothérapie. Il s'agissait de culots de globules rouges dans 90,9 % des cas (93,1 % dans le groupe gilteritinib et 85,7 % dans le groupe chimiothérapie) et de transfusions plaquettaires dans 82,5 % des cas (86,2 % versus 73,6 %).

#### ► **Traitements reçus après progression**

Dans la population ITT, plus de patients du groupe chimiothérapie ont reçu un traitement ultérieur pour leur leucémie (61,3 % versus 46,2 %). A noter que chez ces patients ce traitement faisait suite à un échec du traitement de rattrapage pour 57,9 % des cas, à une rechute (57,0 % des cas dans le groupe gilteritinib versus 25,0 % dans le groupe chimiothérapie) et à l'obtention d'une rémission (3,5 % des cas du groupe gilteritinib versus 36,5 % dans le groupe chimiothérapie).

Environ 15 % des patients ayant reçu un traitement ultérieur dans chaque groupe ont reçu de l'azacitidine et 75 % d'« autres traitements » dont la nature n'est pas connue. Les protocoles de chimiothérapie étaient généralement comparables entre les groupes. Les patients du groupe chimiothérapie semblent cependant avoir bénéficié plus fréquemment d'une allogreffe de CSH (22,4

% versus 7,0 %) alors que les patients du groupe giltéritinib semblent avoir plus souvent bénéficié des protocoles FLAG-Ida (9,6 % versus 2,6 %) ou MEC (7,9 % versus 2,6 %).

## 07.2 Qualité de vie

Dans l'étude ADMIRAL, la qualité de vie des patients a été analysée à l'aide des questionnaires spécifiques BFI (Brief Fatigue Inventory), FACIT-Dys-SF, FACT-Leu et du questionnaire générique EQ-5D-5L.

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude et de l'absence de méthode prévue au protocole visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, ces analyses sont considérées comme exploratoires et aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues de l'étude ADMIRAL

#### ► Population de tolérance

La population de tolérance (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement effectivement reçu) était constituée de 335 patients (246 patients dans le groupe giltéritinib et 109 patients dans le groupe chimiothérapie)

#### ► Événements indésirables (EI)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins 1 EI a été de 100 % des patients du groupe giltéritinib et de 98,2 % des patients du groupe chimiothérapie.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 20 % des patients dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

**Tableau 3. Événements indésirables les plus fréquents (étude ADMIRAL, population de tolérance)**

Événement indésirable	Groupe Giltéritinib (n = 246)	Groupe chimiothérapie (n = 109)
	n (%)	n (%)
Anémie	116 (47,2)	38 (34,9)
Neutropénie fébrile	115 (46,7)	40 (36,7)
Fièvre	105 (42,7)	32 (29,4)
Augmentation ALAT	103 (41,9)	10 (9,2)
Augmentation ASAT	99 (40,2)	13 (11,9)
Diarrhée	81 (32,9)	32 (29,4)
Nausée	79 (32,1)	36 (33)
Constipation	76 (30,9)	16 (14,7)
Toux	71 (29,3)	11 (10,1)
Hypokaliémie	71 (28,9)	34 (31,2)
Fatigue	70 (28,5)	14 (12,8)
Céphalées	64 (26,0)	16 (14,7)
Thrombopénie	63 (25,6)	18 (16,5)
Œdème périphérique	59 (24,0)	13 (11,9)
Dyspnée	58 (23,6)	7 (6,4)
Augmentation phosphatases alcalines	56 (22,8)	2 (1,8)
Diminution des plaquettes	56 (22,8)	28 (25,7)
Vomissements	53 (21,5)	15 (13,8)

Les EI les plus fréquents sont donc des EI hématologiques (anémie, neutropénie fébrile), des EI digestifs (constipation, nausées, diarrhée, vomissements), une cytolyse, des désordres pulmonaires (toux, dyspnée) et une altération de l'état général (fièvre, fatigue, céphalées).

Tous ces EI semblent être rapportés à une fréquence plus élevée (différence  $\geq 5\%$ ) dans le groupe giltéritinib par rapport au groupe chimiothérapie, à l'exception de certains EI digestifs (nausée, diarrhée) et de l'hypokaliémie.

Le pourcentage de patients ayant eu un EI sévère (de grade  $\geq 3$ ) semble supérieur dans le groupe giltéritinib (95,9 % versus 86,2 %). Les plus fréquents ( $\geq 20$  %) ont été des neutropénies (45,9 %), des anémies (40,7 %), des thrombopénies (22,8 %) et une diminution du taux de plaquettes (22,0 %) dans le groupe giltéritinib et des neutropénies fébriles (36,7 %), des anémies (30,3 %) et une diminution du taux de plaquettes (24,8 %) dans le groupe chimiothérapie

#### ► Événements indésirables graves (EIG)

Au moins 1 EIG a été rapporté chez 239 patients (67 %) dans l'étude (83,3 % dans le groupe giltéritinib versus 31,2 % dans le groupe chimiothérapie).

Les événements indésirables graves les plus fréquents ( $> 10$  % des patients dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 4. EIG les plus fréquents (étude ADMIRAL, population de tolérance)**

Événement indésirable grave	Groupe giltéritinib (n =246) n (%)	Groupe chimiothérapie (n =109) n (%)
Neutropénie fébrile	76 (30,9)	9 (8,3)
Leucémie myéloïde aigüe	33 (13,4)	4 (3,7)
Fièvre	32 (13,0)	1 (0,9)
pneumonie	26 (10,6)	4 (3,7)
Sepsis	18 (7,3)	7 (6,4)
Insuffisance rénale aigue	16 (6,5)	4 (3,7)
Infection pulmonaire	14 (5,7)	5 (4,6)
Augmentation ALAT	13 (5,3)	0

Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été les neutropénies fébriles (30,9 % dans le groupe giltéritinib versus 8,3 % dans le groupe chimiothérapie), la leucémie (13,4 % versus 3,7 %), la fièvre (13,0 versus 0,9 %) et la pneumonie (10,6 % versus 3,7 %). Il semble que tous ces EIG ont été rapportés de façon plus fréquente dans le groupe giltéritinib.

#### ► Arrêts de traitements

Le nombre de patients ayant eu au moins un EI ayant conduit à un arrêt définitif du traitement a été de 58 sur 246 dans le groupe giltéritinib (23,6 %) versus 13 sur 109 (11,9 %) dans le groupe chimiothérapie. Les plus fréquents ont été la leucémie myéloïde aigüe (n = 8 ; 3,3 %), l'infection pulmonaire (n = 5 ; 2,0 %), et l'augmentation des ALAT (n = 5 ; 2,0 %) dans le groupe giltéritinib. Dans le groupe chimiothérapie, seul un EI a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez plus d'1 patient, il s'agissait de l'insuffisance respiratoire (n = 2 ; 1,8 %).

#### ► Décès

Au total 87 patients de l'étude (/355 ; 24,5 %) ont eu un événement indésirable ayant entraîné le décès du patient (28,9 % dans le groupe giltéritinib versus 14,7 % dans le groupe chimiothérapie).

Les événements indésirables ayant entraîné le décès les plus fréquents était :

- Dans le groupe giltéritinib : la leucémie myéloïde aigüe (11,4 %), sepsis et choc septique (4,8 %), arrêt cardiaque (1,6 %), infection pulmonaire (1,6 %) et pneumonie (1,2%).
- Dans le groupe chimiothérapie : la leucémie myéloïde aigue (3,7 %), sepsis (2,8 %) et insuffisance respiratoire (1,8 %)

A titre informatif, le pourcentage de patients ayant eu un EI ayant entraîné le décès et considéré comme lié au traitement par l'investigateur était de 4,1 % (n = 10 patients) dans le groupe giltéritinib (dont 3 patients ayant eu une pneumonie, 2 avec une perforation intestinale et 2 avec un choc septique) et de 4,6 % (n = 5) dans le groupe chimiothérapie (dont 2 sepsis et 2 insuffisances respiratoires).

### ► Événements d'intérêt particulier

Les événements d'intérêt particuliers pré-identifiés pour le giltéritinib, au total ont concerné 73,2 % des patients du groupe giltéritinib (n = 180) et 33,0 % des patients du groupe chimiothérapie (n = 36).

Parmi les plus fréquents (> 5 %) ont été rapportés l'augmentation des ALAT (41,9 %), des ASAT (40,2 %), une myalgie (14,2 %), une augmentation de la bilirubine (8,5 %), une faiblesse musculaire (8,1 %), une augmentation de l'intervalle QT à l'ECG (6,9 %) et une augmentation des phosphatases alcalines (5,3 %) dans le groupe giltéritinib. Dans le groupe chimiothérapie, les EI d'intérêt particuliers les plus fréquents étaient l'augmentation des ALAT (9,2 %), des ASAT (11,9 %) et de la bilirubine (6,4 %).

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

XOSPATA (giltéritinib) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 1.0 du 4 octobre 2019) :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) - Syndrome de différenciation
<b>Risques importants potentiels</b>	- Torsades de pointe - Affections gastro-intestinales graves - Affections oculaires - Événements indésirables pulmonaires - Pancréatites - Mortalité embryo-fœtale, croissance fœtale réprimée, et tératogénicité
<b>Informations manquantes</b>	- Tolérance chez les patients avec insuffisance rénale - Tolérance à long terme

A noter que le PGR prévoit, en plus du plan de minimisation des risques, des mesures additionnelles de minimisation des risques (guide prescripteurs et carte d'alerte patient) ainsi qu'un suivi additionnel de pharmacovigilance par l'intermédiaire de deux études, une étude menée chez des patients insuffisants rénaux sévères et une enquête de connaissance auprès des professionnels de santé (cf. paragraphe 07.6 du présent avis).

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

### 7.3.4 Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité »

La sécurité de Xospata a été évaluée chez 319 patients présentant une LAM en rechute ou réfractaire, qui ont reçu au moins une dose de 120 mg de giltéritinib.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec le giltéritinib étaient les suivants : augmentation de la créatine phosphokinase (53,9%), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (82,1 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (80,6 %), augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (68,7 %), diarrhée (35,1 %), fatigue (30,4 %), nausées (29,8 %), constipation (28,2 %), toux (28,2 %), œdème périphérique (24,1 %), dyspnée (24,1 %), étourdissements (20,4 %), hypotension (17,2 %), douleurs dans les extrémités (14,7 %), asthénie (13,8 %), arthralgies (12,5 %) et myalgies (12,5 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient les suivants : diarrhée (4,7 %), augmentation de l'ALAT (4,1 %), dyspnée (3,4 %), augmentation de l'ASAT (3,1 %) et hypotension (2,8 %). Les autres effets indésirables graves cliniquement significatifs incluaient un syndrome de différenciation

(2,2 %), un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (0,9 %) et un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (0,6 %).

[...]

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### *Syndrome de différenciation*

Sur les 319 patients traités par Xospata dans les essais cliniques, 11 (3 %) ont présenté un syndrome de différenciation. Le syndrome de différenciation est associé à une prolifération rapide et à une différenciation des cellules myéloïdes et il peut engager le pronostic vital ou être fatal en l'absence de traitement. Les symptômes du syndrome de différenciation chez les patients traités par Xospata incluent fièvre, dyspnée, épanchement pleural, épanchement péricardique, œdème pulmonaire, hypotension, prise de poids rapide, œdème périphérique, éruption cutanée et insuffisance rénale. Certains cas se sont accompagnés d'une dermatose aiguë fébrile neutrophilique. Le syndrome de différenciation est apparu entre deux jours et 75 jours après le début du traitement par Xospata et il a été observé avec ou sans leucocytose concomitante. Sur les 11 patients ayant présenté un syndrome de différenciation, 9 (82 %) ont récupéré après le traitement ou après l'interruption du traitement par Xospata. Pour les recommandations en cas de suspicion de syndrome de différenciation, voir rubriques 4.2 et 4.4.

##### *SEPR*

Sur les 319 patients traités par Xospata dans les essais cliniques, 0,6 % ont présenté un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR). Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes suivants : convulsions, céphalées, confusion, troubles de la vision et troubles neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Les symptômes ont disparu après l'arrêt du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

##### *Allongement de l'intervalle QT*

Sur les 317 patients traités par le giltéritinib à la dose de 120 mg pour lesquels une valeur de QTc était disponible après l'inclusion dans les essais cliniques, 4 patients (1 %) ont présenté un QTcF > 500 ms. Par ailleurs, sur l'ensemble des doses administrées, 12 patients (2,3 %) atteints de LAM en rechute/réfractaire ont obtenu une valeur maximale de l'intervalle QTcF après l'inclusion > 500 ms (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). »

## **07.4 Données d'ATU**

XOSPATA (giltéritinib) a bénéficié d'un accès précoce en France dans le cadre du dispositif d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU). Cette spécialité a été disponible via des ATU nominatives à compter du 15 mars 2019 et dans le cadre d'une procédure d'ATU de cohorte entre le 18 septembre 2019 et le 7 janvier 2020 dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM à savoir : « Traitement des patients ayant une Leucémie Myéloïde Aigüe (LAM) avec mutation FLT3 (FMS-Like tyrosine kinase 3) :

- en rechute, soit à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne, soit à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne chez des adultes non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage ;
- ou réfractaires. »

Aucun rapport d'ATU n'était disponible à la date de l'évaluation et aucune donnée d'efficacité ou de tolérance n'a été fournie par le laboratoire.

Au total, 44 patients (âge médian : 62 ans) ont été éligibles pour recevoir le giltéritinib dans le cadre du dispositif ATU dont :

- 21 ATU nominatives octroyées par l'ANSM entre le 19 mars 2019 et le 27 septembre 2019,
- 23 patients inclus dans l'ATU de cohorte entre le 4 octobre 2019 et le 8 janvier 2020.

Parmi ces 44 patients, 13 n'ont pas reçu le traitement (3 demandes annulées, 4 patients inéligibles et 6 décès avant initiation du traitement), 6 patients avaient arrêté le traitement au 8 janvier 2020 et 22 patients étaient encore sous traitement à cette date.

Par ailleurs, XOSPATA (giltéritinib) a bénéficié d'un accès précoce dans d'autres pays européens, en Belgique (4 patients), en Allemagne (n = 4), en Italie (n = 36), en Espagne (n = 4) et au Royaume-Uni (n = 9).

## 07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité **XOSPATA (giltéritinib) 40 mg, comprimé pelliculé**, dans son AMM « *en monothérapie chez les adultes présentant une leucémie aigüe myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3* », repose sur les résultats d'une étude de phase III (ADMIRAL), de supériorité, menée en ouvert, randomisée, qui a comparé le giltéritinib (XOSPATA) à une chimiothérapie de rattrapage aux choix de l'investigateur, en termes de durée de survie globale.

Au total, 371 patients ont été randomisés dans cette étude selon un ratio 2:1 (247 dans le groupe giltéritinib et 124 dans le groupe chimiothérapie de rattrapage), correspondant à la population ITT. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables entre les groupes. Les patients étaient en majorité des femmes (54,2 %), d'âge médian 62 ans avec un score de performance ECOG de 0 ou 1 pour environ 84 % d'entre eux. Les patients étaient atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) diagnostiquée depuis environ 5 mois, rapidement progressive dans 45 % des cas, avec une mutation FLT3 majoritairement ITD (seuls 10 % des patients avaient une mutation FLT3-TKD). Les patients étaient en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement pour 98 % d'entre eux, dont 39,4 % étaient réfractaires (échec d'au moins 1 cycle du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne) et 60,4 % étaient en rechute (dont les 2/3 en rechute précoce sans avoir été allogreffés précédemment). Tous les patients avaient reçu antérieurement à l'étude de la chimiothérapie (principalement les protocoles cytarabine + idarubicine, cytarabine haute dose ou cytarabine + daunorubicine) ainsi qu'un inhibiteur FLT3 dans 12,4 % des cas (sorafénib ou midostaurine).

Conformément à son AMM, le traitement par giltéritinib a été administré à la dose de 120 mg par voie orale 1 fois par jour jusqu'à l'obtention d'un critère d'arrêt de traitement (échec du traitement, absence de bénéfice clinique, progression, toxicité inacceptable...). Les patients du groupe chimiothérapie ont reçu, au choix de l'investigateur, une chimiothérapie intensive pour environ 60 % d'entre eux (protocoles FLAG-Ida ou MEC administrés par voie IV pendant 2 cycles de 28 jours) ou une chimiothérapie de faible intensité pour environ 40 % d'entre eux (azacitidine ou cytarabine faible dose, administrées par voie SC ou IV jusqu'à obtention d'un critère d'arrêt du traitement). Les patients des deux groupes pouvaient bénéficier d'une allogreffe de CSH à la discrétion de l'investigateur en cas de réponse au traitement. Pour les patients du groupe giltéritinib, le traitement pouvait être repris après la greffe sous certaines conditions, conformément à son AMM.

A la date de l'analyse finale, 99,6 % des patients du groupe giltéritinib et 87,9 % du groupe chimiothérapie avaient reçu au moins une dose de traitement et seuls 38 patients du groupe giltéritinib (15,4 %) étaient toujours sous traitement. L'exposition médiane au traitement a été de 126 jours soit 5 cycles dans le groupe giltéritinib versus 28 jours (1 cycle) dans le groupe chimiothérapie. A noter enfin que dans le groupe giltéritinib, 31,7 % des patients ont eu une augmentation de la dose en l'absence de rémission clinique et que parmi les patients greffés une majorité (63 %) a continué le traitement post greffe.

### ► Efficacité

Les co-critères de jugement principaux ont été le pourcentage de patients avec une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) évalué lors de la première analyse intermédiaire uniquement dans le groupe giltéritinib (analyse de futilité à la demande de la FDA) et la survie globale (SG).

A la date de la 1<sup>ère</sup> analyse intermédiaire, parmi les 142 patients du groupe giltéritinib suivis au moins 112 jours (population d'analyse du co-critère RC/RCh prédéfinie), le pourcentage de patients en

RC/RCh a été de 28,2 % (IC<sub>95%</sub> [20,9 ; 36,3]). La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % étant supérieure au seuil de 12 % préétabli, l'étude s'est poursuivie.

A la date de l'analyse finale (17 septembre 2018), avec un suivi médian de 17,8 mois, la différence en termes de médiane de SG était statistiquement significative en faveur du groupe giltéritinib (9,3 mois versus 5,6 mois ;  $\Delta$  = 3,7 mois ; HR = 0,637 ; IC<sub>95%</sub> [0,490 ; 0,830] ;  $p_{\text{unilatéral}} = 0,0004$  ; inférieur au seuil de significativité unilatéral prédéfini = 0,02402).

Deux critères de jugement secondaires étaient hiérarchisés, la survie sans événements (SSE) et le pourcentage de patients ayant obtenu une RC. A la date de l'analyse, la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative en termes de médiane de SSE (2,8 mois versus 0,7 mois ;  $\Delta$  = 2,1 mois ; HR = 0,793 ; IC<sub>95%</sub> [0,577 ; 1,089] ;  $p_{\text{unilatéral}} = 0,0415$  ; seuil de significativité unilatéral prédéfini = 0,01357 ; NS), bien que l'on note un taux important de censures dans le groupe chimiothérapie (50 % versus 23,5 %), pouvant être expliqué par des défauts de documentation du statut de réponse ou de rechute des patients dû à la différence de durée d'exposition entre les groupes. Compte tenu de l'absence de significativité statistique sur la SSE, la hiérarchie a été rompue et aucune conclusion ne pouvait donc être tirée de l'analyse du pourcentage de patients avec une RC. A titre exploratoire, l'analyse suggère l'absence de significativité statistique de la différence (21,1 % versus 10,5 % ;  $\Delta$  = 10,6 % ; IC<sub>95%</sub> [2,8 ; 18,4]).

En l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, l'analyse des autres critères secondaires d'efficacité est considérée comme exploratoire. A noter que les résultats suggèrent un pourcentage plus important de patients greffés dans le groupe giltéritinib (25,5 % versus 15,3 % ;  $\Delta$  = 10,2 [1,2 ; 19,1]). L'éligibilité initiale à la greffe ainsi que la répartition des patients greffés en fonction des centres ne sont pas connues.

L'analyse de la qualité de vie ne permet pas de tirer de conclusion compte tenu du caractère ouvert de l'étude et de l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha.

## ► Tolérance

Le profil de tolérance est marqué par une proportion plus importante d'événements indésirables, notamment d'événements indésirables sévères, d'événements indésirables graves ainsi que d'événements indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement dans le groupe giltéritinib.

Ont été rapportés principalement des EI hématologiques (anémies, neutropénies et neutropénies fébriles), une atteinte hépatique (cytolyse), des EI gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée, constipation...) et des EI pulmonaires (toux, dyspnée et pneumonie). Parmi les 83 % de patient ayant présenté un EIG et les décès on retrouve principalement des neutropénies fébriles, de la fièvre, des chocs septiques et des infections pulmonaires/pneumonies.

A noter que les risques importants identifiés dans le PGR sont le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) et le syndrome de différenciation retrouvés exceptionnellement dans les études.

## ► Discussion

Les données cliniques disponibles issues d'une étude randomisée, comparative, ouverte, ont démontré la supériorité en termes de durée de survie globale (gain médian de 3,7 mois ; HR = 0,637 ; IC<sub>95%</sub> [0,490 ; 0,830] ;  $p_{\text{unilatéral}} = 0,0004$ ) du giltéritinib (XOSPATA) par rapport à la chimiothérapie de rattrapage au choix de l'investigateur, chez 371 patients atteints de LAM avec une mutation FLT3 en rechute ou réfractaire.

Toutefois, la supériorité du giltéritinib n'a pas été démontrée en termes de survie sans événement et de taux de rémission complète (critères de jugement secondaires hiérarchisés), bien que leur intérêt soit moindre au regard du critère de survie globale. De plus, des limites méthodologiques ont été relevées, limitant la robustesse des résultats, notamment :

- l'hétérogénéité de la population en termes d'éligibilité à une chimiothérapie intensive,
- la définition des patients réfractaires (échec d'au moins 1 cycle de traitement) qui n'est plus en accord avec les recommandations ELN, mises à jour après le démarrage de l'étude (échec d'au moins 2 cycles de traitement), ce d'autant que 62 % des patients réfractaires ont reçu 1 cycle de traitement d'induction,
- le taux de censure important dans le groupe chimiothérapie (50 % versus 23,5 % dans le groupe giltéritinib), en raison d'une durée d'exposition au traitement courte (2 cycles

- maximum pour les protocoles MEC et FLAG-IDA) avec notamment des défauts de documentation du statut de réponse des patients pour (39,5 % versus 5,7 %),
- Les incertitudes concernant la transposabilité des résultats à la pratique clinique considérant les faibles proportions de patients précédemment traités par un inhibiteur de FLT3, avec un score ECOG  $\geq 2$  et de l'absence de données chez des patients ayant reçu > 1 ligne de traitement antérieur (soit en 3<sup>ème</sup> ligne et plus),
  - Ainsi que la méthodologie de l'étude ne permettant pas de déterminer :
    - o l'effet spécifique de XOSPATA (giltéritinib) sur la survie globale compte tenu de la possibilité pour les patients des deux groupes de bénéficier d'une allogreffe de CSH, de l'absence de données spécifiques de morbi-mortalité post-greffe (en particulier mortalité post-greffe non liée à la rechute),
    - o l'efficacité de XOSPATA (giltéritinib) sur le pourcentage de patients amenés à la greffe compte tenu du caractère exploratoire de l'analyse et de l'absence d'information sur l'éligibilité initiale et les conditions d'accès à la greffe dans chaque groupe,

L'impact sur la qualité de vie ne peut être établi en raison du caractère exploratoire de ces critères dans une étude en ouvert.

Le profil de toxicité a été marqué par une proportion plus importante d'EI sévères, EI graves et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, en notant toutefois une différence d'exposition aux traitements entre les groupes.

La Commission regrette l'absence de données d'efficacité et de tolérance en conditions réelles d'utilisation alors que XOSPATA (giltéritinib) est disponible dans le cadre d'un usage compassionnel dans plusieurs pays européens, notamment en France dans le cadre du dispositif ATU.

Enfin, la Commission s'interroge sur la contribution du traitement par giltéritinib post-greffe aux résultats obtenus (qui a concerné 63 % des patients greffés dans ce groupe) et donc sa pertinence clinique, en l'absence de re-randomisation après la greffe, bien que cela soit validé par l'AMM.

**Considérant l'ensemble de ces éléments, il est attendu un impact supplémentaire d'une stratégie thérapeutique comprenant XOSPATA (giltéritinib) sur la durée de survie globale. En conséquence, XOSPATA (giltéritinib) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.**

## 07.6 Programme d'études

### 7.6.1 Engagements dans le cadre de l'AMM

XOSPATA (giltéritinib) fait l'objet d'un suivi additionnel de pharmacovigilance dans le cadre du PGR qui comprend :

- Une étude de phase I, qui a pour objectifs de comparer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la tolérance du giltéritinib chez des patients insuffisants rénaux sévère par rapport à des patients ayant une fonction rénale normale. Les résultats sont attendus courant 2022.
- Une étude observationnelle dont l'objectif est d'évaluer les connaissances des professionnels de santé sur les mesures (de routine et additionnelles) de réduction du risque, concernant notamment l'allongement de l'intervalle QT, le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et le syndrome de différenciation). Les résultats sont attendus courant 2022.

### 7.6.2 Etudes en cours dans l'indication (LAM FLT3+ R/R)

A l'exception de l'étude ADMIRAL, toujours en cours, l'efficacité et la tolérance de XOSPATA (giltéritinib), en monothérapie ou en association, chez les patients atteints d'une LAM avec mutation FLT3 en rechute ou réfractaire, sont évalués dans 3 études cliniques.

Référence de l'étude	Schéma d'étude	Disponibilité des données
<b>NCT03182244</b> (COMMODORE)	Étude de phase 3 randomisée comparant le giltéritinib à une chimiothérapie de rattrapage chez des patients asiatiques ayant une leucémie myéloïde aigüe en rechute ou réfractaire avec une mutation FLT3 (N=318).	04/2021
<b>NCT03625505</b>	Étude de phase 1b évaluant la tolérance et l'efficacité du venetoclax en association au giltéritinib chez des patients ayant une leucémie myéloïde aigüe en rechute ou réfractaire (N=52). L'étude en escalade de dose évalue la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de l'association venetoclax + giltéritinib.	10/2021
<b>NCT03730012</b>	Étude de phase 1-2 du giltéritinib associé à l'atezolizumab chez des patients ayant une leucémie myéloïde aigüe en rechute ou réfractaire avec une mutation FLT3 (N=61). <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Phase 1</u> : détermination de la dose recommandée de giltéritinib en combinaison avec l'atezolizumab pour la phase 2</li> <li>- <u>Phase 2</u> : traitements des patients avec l'association giltéritinib et atezolizumab à la dose recommandée et évaluation du taux de rémission.</li> </ul>	01/2021

### 7.6.3 Autres études en cours dans la LAM

Référence de l'étude	schéma d'étude	Disponibilité des données
<b>Traitement d'induction/consolidation</b>		
<b>NCT02236013</b>	Étude de phase 1 évaluant le giltéritinib en combinaison avec une chimiothérapie d'induction et consolidation chez des patients ayant une leucémie myéloïde aigüe nouvellement diagnostiqué (N=80). Le giltéritinib est administré en combinaison avec cytarabine/idarubicine ou la daunorubicine dans une phase d'escalade de dose puis d'expansion.	06/2021
<b>NCT02927262</b> (GOSSAMER)	Étude de phase 3 randomisée comparant l'efficacité du giltéritinib avec celle d'un placebo comme traitement d'entretien à la suite d'un traitement d'induction ou de consolidation chez des patients ayant une leucémie myéloïde aigüe avec mutation FLT3-ITD après une première rémission complète post induction/consolidation (N=98).	06/2021
<b>NCT02752035</b> (LACEWING)	Étude de phase 3 randomisée visant à comparer l'efficacité du giltéritinib en association à l'azacitidine, à l'azacitidine en monothérapie chez des patients nouvellement diagnostiqués ayant une leucémie myéloïde aigüe FLT3 muté non éligibles à la chimiothérapie intensive d'induction (N=250).	04/2021
<b>NCT02310321</b>	Étude de phase 1-2 évaluant le giltéritinib en combinaison avec une chimiothérapie d'induction et consolidation chez des patients ayant une leucémie myéloïde aigüe nouvellement diagnostiqué (N=93). <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Phase 1</u> : détermination de la DMT et/ou de la dose d'expansion recommandée (RED) de l'administration concomitante du giltéritinib et de la chimiothérapie d'induction (cytarabine/idarubicine).</li> <li>- <u>Phase 2</u> : évaluation de l'efficacité du giltéritinib en combinaison avec la chimiothérapie d'induction.</li> </ul>	01/2021
<b>NCT03836209</b> (PRE ECOG)	Étude de phase 2 randomisée comparant le giltéritinib à la midostaurine chez des patients ayant une leucémie myéloïde aigüe avec une mutation FLT3 (N=179). Les patients avec une LAM FLT3 mutée, âgés de 18 à 65 ans, et non précédemment traités, ont reçu soit du giltéritinib soit de la midostaurine pendant l'induction et la consolidation. Ils ont également reçu de la daunorubicine et cytarabine pendant l'induction et une forte dose de cytarabine pendant la consolidation.	11/2022
<b>NCT04027309</b> (HOVON 156 AML)	Étude de phase 3 randomisée comparant le giltéritinib à la midostaurine en combinaison à un traitement d'induction et de consolidation suivi par un an d'entretien chez des patients nouvellement diagnostiqué pour une leucémie myéloïde aigüe ou un syndrome myélodysplasique avec un excès de blastes (MDS-EB2) avec une mutation FLT3 éligible pour une chimiothérapie intensive (N=768).	05/2023
<b>Traitement d'entretien</b>		
<b>NCT02997202</b> (MORPHO)	Étude de phase 3 randomisée visant à évaluer l'efficacité du giltéritinib avec celle d'un placebo comme traitement d'entretien chez des patients ayant une leucémie myéloïde aigüe avec FLT3/ITD en rémission post-allogreffe (N=346).	04/2025

### 7.6.4 Autres développements

Sans objet

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations<sup>6,9,10</sup>, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LAM vise tout d'abord à l'obtention d'une RC par l'intermédiaire d'un traitement d'induction (afin de restaurer une fonction médullaire et ainsi limiter le risque d'infection et/ou saignement pouvant mettre en jeu le pronostic vital) et ensuite à limiter le risque et le délai de la rechute par un traitement de consolidation. La nature de ces traitements est fondée sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive et à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La prise en charge thérapeutique est ainsi déterminée par la mise en balance des objectifs et des risques encourus, dépendant eux-mêmes des caractéristiques du patient (état général, âge, comorbidités), de la maladie (groupe de risque cytogénétique, ligne de traitement) et de la disponibilité d'un donneur.

En 1<sup>ère</sup> ligne, une chimiothérapie d'induction « 3 + 7 » (3 jours d'anthracycline + 7 jours de cytarabine en continu) pendant 1 à 2 cycles doit être mise en place chez les patients éligibles, suivie en cas de RC d'un traitement de consolidation par 2 à 4 cycles de cytarabine administrée en bolus. L'ajout du gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG) peut être envisagé en cas de positivité du CD33, chez les patients ≥ 50 ans, en bon état général (ECOG 0 ou 1) et de risque génétique favorable ou intermédiaire<sup>11</sup>. Pour les patients avec une mutation FLT3, il convient d'ajouter la midostaurine (RYDAPT) au protocole « 3 + 7 », suivi d'un entretien par RYDAPT (midostaurine) en monothérapie en cas de RC<sup>12</sup>.

Pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive, les recommandations mentionnent l'azacitidine (VIDAZA), la decitabine (DACOGEN) ou la cytarabine à faible dose, utilisés jusqu'à progression. Néanmoins, la Commission a octroyé un SMR insuffisant à VIDAZA (azacitidine) dans la LAM avec plus de 30 % de blastes<sup>13</sup> ainsi qu'à DACOGEN (decitabine)<sup>14</sup>. Pour les patients avec une mutation FLT3-ITD, une allogreffe de CSH (seul traitement potentiellement curatif) doit être envisagée dès l'obtention d'une RC, en fonction des caractéristiques du patient (état général, risque infectieux, comorbidités) et de la disponibilité d'un donneur.

En 2<sup>ème</sup> ligne, en l'absence de RC (patient réfractaire) ou pour les patients en rechute, des protocoles de chimiothérapie de rattrapage sont utilisés. En l'absence de données comparatives issues d'études randomisées, il n'existe pas de standard de traitement concernant la chimiothérapie de rattrapage. Ces protocoles sont représentés par la cytarabine associée à une anthracycline (FLAG-IDA ; MEC etc.) chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive et par l'azacitidine (VIDAZA) (hors AMM), la cytarabine faible dose ou les soins de support pour les patients non éligibles. En cas de 2<sup>ème</sup> RC, une allogreffe de CSH peut également être envisagée.

### **Place de XOSPATA (giltéritinib) dans la stratégie thérapeutique :**

**Compte tenu de la supériorité démontrée sur la durée de survie globale d'une stratégie thérapeutique comprenant XOSPATA (giltéritinib) 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 atteints d'une LAM en rechute ou réfractaire avec une mutation FLT3.**

**La Commission souligne toutefois :**

- **que l'on ne dispose pas de données chez les patients en 3<sup>ème</sup> ligne et plus (soit à partir de la 2<sup>ème</sup> rechute),**
- **que les données sont limitées chez les patients avec une mutation FLT3-TKD, chez les patients avec un score ECOG > 1 et chez les patients traités en 1<sup>ère</sup> ligne par un inhibiteur de FLT3,**
- **et qu'il n'est pas possible d'évaluer l'utilité propre du traitement d'entretien post-greffe par XOSPATA (giltéritinib).**

## 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 myéloïdes (LAM) regroupent différentes hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux et une altération de l'hématopoïèse normale. Il s'agit d'une maladie qui engage le pronostic vital ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses représentées par la chimiothérapie à base de cytotoxiques ainsi que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (cf. paragraphe 04 du présent avis)
- ▶ XOSPATA (giltéritinib) est un traitement de première intention à utiliser chez les patients atteints d'une LAM en rechute ou réfractaires avec une mutation FLT3 (cf. paragraphe 08 du présent avis).

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence, notamment chez les patients avec une mutation FLT3, en rechute ou réfractaires,
  - du besoin médical considéré comme partiellement couvert par les chimiothérapies et l'allogreffe de CSH,
  - de l'impact démontré de XOSPATA (giltéritinib) sur la mortalité des patients atteints d'une LAM avec mutation FLT3 en rechute ou réfractaire par rapport à la chimiothérapie et des limites méthodologiques de cette démonstration,
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie des patients,
  - de la réponse partielle au besoin médical identifié,
  - de l'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins et le parcours des patients compte tenu de la modalité d'administration par voie orale par rapport aux comparateurs administrés en IV,
- XOSPATA (giltéritinib) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XOSPATA (giltéritinib) est important dans l'indication de l'AMM.

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

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'une stratégie thérapeutique comprenant XOSPATA (giltéritinib) en monothérapie par rapport à une stratégie thérapeutique basée une chimiothérapie de rattrapage au choix de l'investigateur, sur la durée de survie globale (critère de jugement principal) avec un gain médian de 3,7 mois (HR = 0,637 ; IC<sub>95%</sub> [0,490 ; 0,830] ; p<sub>unilatéral</sub> = 0,0004),
- du besoin médical partiellement couvert par les protocoles de chimiothérapie et par l'allogreffe de CSH,

et malgré,

- les incertitudes sur la quantité d'effet spécifique de XOSPATA (giltéritinib) dans la mesure où les patients des deux groupes pouvaient bénéficier d'une allogreffe de CSH,
- l'impossibilité de déterminer de façon robuste l'impact d'une stratégie avec XOSPATA (giltéritinib) par rapport à une stratégie basée sur la chimiothérapie de rattrapage sur la proportion de patients conduits à l'allogreffe de CSH (seul traitement potentiellement curatif),
- et l'absence de données robustes sur la qualité de vie (critère de jugement exploratoire dans une étude réalisée en ouvert),

XOSPATA (giltéritinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire avec une mutation FLT3.

### 09.3 Population cible

La population cible de XOSPATA (giltéritinib) est représentée par les patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire avec une mutation FLT3, soit à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement.

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<sup>3</sup>.

La proportion de patients avec une mutation FLT3 est estimée à environ 30 % soit 1 029 patients<sup>8,12</sup>.

Considérant qu'environ 30 % des patients seraient réfractaires à une première ligne de traitement (absence de RC après les 2 premiers cycles)<sup>1</sup> dont 10 % ne seraient pas éligibles à une chimiothérapie de rattrapage en raison d'un décès précoce (avis d'expert) et qu'environ 75 % des patients en RC vont rechuter<sup>1</sup> dont environ 90 % rechuteront dans l'année (avis d'expert), le nombre de patients avec une LAM FLT3 en R/R serait d'environ 692 patients par an.

La population cible incidente de XOSPATA (giltéritinib) dans cette indication serait donc au maximum de 700 patients par an.

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

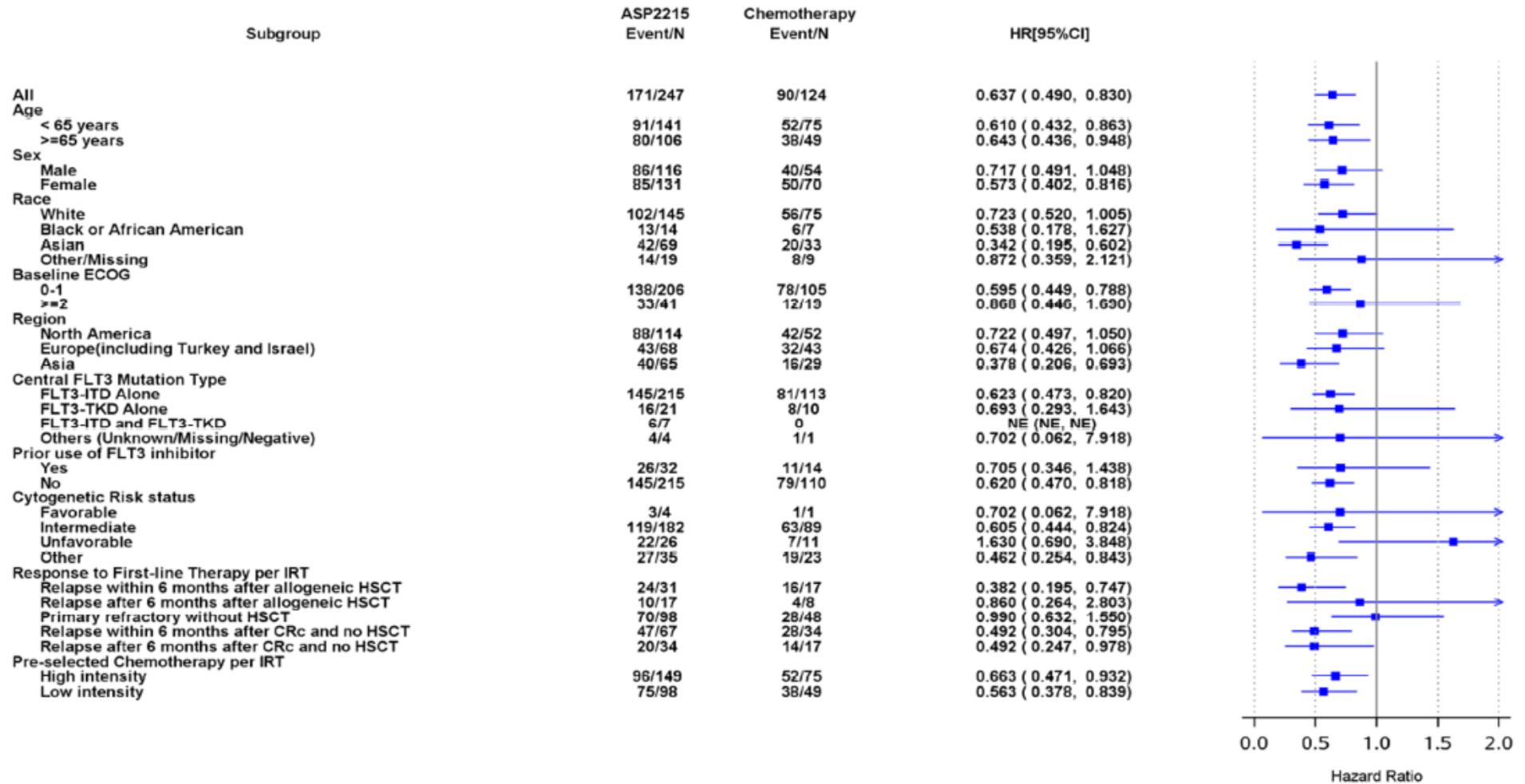
La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 22 avril 2020 Date d'adoption : 13 mai 2020 Date d'audition du laboratoire : 24 juin 2020
<b>Parties prenantes</b>	Non
<b>Présentation concernée</b>	<u>XOSPATA 40 mg, comprimé pelliculé</u> 4 plaquettes OPA : polyamide orienté aluminium PVC-Aluminium de 21 comprimés (CIP : 34009 301 907 8 4)
<b>Demandeur</b>	ASTELLAS PHARMA FRANCE
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	AMM initiale (procédure centralisée) : 24 octobre 2019 Procédure d'AMM accélérée  PGR européen dont : <ul style="list-style-type: none"> <li>- mesures additionnelles de minimisation des risques (guide prescripteurs et carte d'alerte patient)</li> <li>- et suivi additionnel de pharmacovigilance (étude menée chez des patients insuffisants rénaux sévères et enquête de connaissance auprès des professionnel de santé), cf. paragraphe 07.6 du présent avis.</li> </ul>
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament orphelin (statut obtenu le 19 janvier 2018)  ATU nominatives à compter du 15 mars 2019 ATU de cohorte entre le 18 septembre 2019 et le 7 janvier 2020 dans l'indication : « <i>traitement des patients ayant une Leucémie Myéloïde Aigüe (LAM) avec mutation FLT3 (FMS-Like tyrosine kinase 3), en rechute, soit à partir de la 3<sup>ème</sup> ligne, soit à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne chez des adultes non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage, ou réfractaires</i> » (cf. paragraphe 07.4 du présent avis)  Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
<b>Code ATC</b>	L011XE54 giltéritinib

**Annexe 1 : Classifications pronostiques du NCCN et de l'ELN**

Niveau de risque	Recommandations NCCN	Recommandations ELN
<b>Faible / Favorable</b>	Core Binding Factor: Inv(16) t(16;16) t(8;21) t(15;17)	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITDlow† Biallelic mutated CEBPA
<b>Intermédiaire</b>	Cytogénétique normale +8 seul t(9;11) Autre non défini	Mutated NPM1 and FLT3-ITDhigh† Wild-type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITDlow† (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A‡ Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
<b>Elevé / Défavorable</b>	Caryotype monosomal -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - non t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) Complexe (≥3 anomalies chromosomiques)	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) 25 or del(5q); 27; 217/abn(17p) Complex karyotype,§ monosomal karyotype   Wild-type NPM1 and FLT3-ITDhigh† Mutated RUNX1{ Mutated ASXL1{ Mutated TP53#

**Annexe 2 : Analyses en sous-groupe de la survie globale (étude ADMIRAL ; population ITT ; 17 septembre 2018)**



**Annexe 3 : Résultats sur les autres critères de jugement secondaires exploratoires (étude ADMIRAL ; population ITT ; 17 septembre 2018)**

Critères de jugement secondaires	Groupe Giltéritinib N = 247	Groupe chimiothérapie N = 124
<b>Survie sans leucémie (SSL)</b>		
Événements – n (%)	134	27
Médiane – mois [IC <sub>95%</sub> ]	4,4 [3,6 ; 5,2]	6,7 [2,1 ; 8,5]
Hazard ratio [IC <sub>95%</sub> ]	0,889 [0,506 ; 1,563]	
<b>Durée de rémission</b>		
<b>Durée de RC/RCh</b>		
Patients en RC/RCh - n	84	19
Médiane – mois [IC <sub>95%</sub> ]	11,0 [4,6 ; NA]	1,8 [NE ; NE]
Hazard ratio [IC <sub>95%</sub> ]	0,480 [0,061 ; 3,767]	
<b>Durée de RC</b>		
Patients en RC - n	52	13
Médiane – mois [IC <sub>95%</sub> ]	14,8 [11,0 ; NE]	1,8 [NE ; NE]
Hazard ratio [IC <sub>95%</sub> ]	0,206 [0,022 ; 1,886]	
<b>Durée de RCh</b>		
Patients en RCh - n	32	6
Médiane – mois [IC <sub>95%</sub> ]	4,0 [2,1 ; 5,3]	NE [NE ; NE]
Hazard ratio [IC <sub>95%</sub> ]	NE [NE ; NE]	
<b>Durée de RCc</b>		
Patients en RCc	134	27
Médiane – mois [IC <sub>95%</sub> ]	4,6 [3,7 ; 7,7]	NE [1,8 ; NE]
Hazard ratio [IC <sub>95%</sub> ]	0,480 [0,061 ; 3,767]	
<b>Pourcentage de patients en rémission</b>		
<b>RCh</b>		
Patients en RC – n (%)	32 (13,0)	6 (4,8)
Différence - % [IC <sub>95%</sub> ]	8,2 [NR ; NR]	
<b>RCc</b>		
Patients en RCc – n (%)	134 (54,3)	27 (21,8)
Différence - % [IC <sub>95%</sub> ]	32,5 [22,3 ; 42,6]	
<b>Evolution de la dépendance aux transfusions*</b>		
Patients indépendants à l'inclusion – n (%)	49 (19,9)	-
Patients dépendants à l'inclusion – n (%)	197 (80,1)	-
Conversion indépendant → dépendant – n (%)	12/29 (24,5)	-
Maintenance indépendant → indépendant – n (%)	29/49 (59,2)	-
Conversion dépendant → indépendant – n (%)	68/197 (34,5)	-
Maintenance dépendant → dépendant – n (%)	110/197 (55,8)	-
<b>Taux de patients greffés</b>		
Patients greffés – n (%)	63 (25,5)	19 (15,3)
Différence - % [IC <sub>95%</sub> ]	10,2 [1,2 ; 19,1]	
<b>Fatigue déclarée par les patients à l'aide du questionnaire BFI</b>		
Nombre de patients évalués à l'inclusion	227	97
Score moyen à l'inclusion	3,0	2,7
Nombre de patients évalués à J8 du 1 <sup>er</sup> cycle	191	73
Variation moyenne du score au J8 du 1 <sup>er</sup> cycle (ET)	- 0,4 (2,1)	1,0 (2,3)
Nombre de patients évalués à J1 du 2 <sup>ème</sup> cycle	206	15
Variation moyenne au J1 du 2 <sup>ème</sup> cycle	0,0 (2,6)	0,4 (2,8)

NA : non atteint ; NE : non évaluable ; NR : non rapporté ; RC : rémission complète ; RCh : rémission complète avec récupération hématologique partielle ; RCi : rémission complète avec récupération hématologique incomplète ; RCp : rémission complète avec récupération plaquettaire incomplète ; RCc : rémission complète composite (= RC + RCp + RCi) ; \* critère de jugement défini uniquement dans le groupe giltéritinib ; BFI : Brief Fatigue Inventory.