

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Quizartinib

VANFLYTA 17,7 mg et
26,5 mg,

comprimés pelliculés

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 29 mai 2024

- Leucémie aiguë myéloïde
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication « VANFLYTA (quizartinib) est indiqué en association avec une chimiothérapie d'induction standard à base de cytarabine et d'anthracycline et avec une chimiothérapie de consolidation standard à base de cytarabine, suivi d'un traitement d'entretien à base de VANFLYTA en monothérapie chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3-ITD. »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>VANFLYTA (quizartinib) est un traitement de première intention en association à un protocole de chimiothérapie standard d'induction et de consolidation, suivi d'un traitement d'entretien à base de VANFLYTA (quizartinib) en monothérapie, chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3-ITD.</p> <p>La Commission souligne toutefois qu'on ne dispose pas de données robustes permettant de quantifier l'apport de VANFLYTA (quizartinib) en phase d'entretien, chez les patients ayant reçu une allogreffe de CSH.</p> <p>En l'absence de données robustes, la place de VANFLYTA (quizartinib) par rapport à RYDAPT (midostaurine) ne peut être déterminée.</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie standard.</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">— d'une démonstration de la supériorité de VANFLYTA (quizartinib) par rapport au placebo, administrés en association à la chimiothérapie standard

	<p>pendant la phase d'induction et de consolidation et en monothérapie pendant la phase d'entretien, en termes de survie globale (HR = 0,776, IC_{95%} = [0,615 ; 0,979] ; p = 0,032),</p> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'absence d'un gain démontré en termes de survie sans événement, – l'absence de données robustes permettant de déterminer spécifiquement l'apport de VANFLYTA (quizartinib) aux différentes phases de traitement et notamment vis-à-vis de l'effet de l'allogreffe de CSH, – l'absence de données robustes permettant de distinguer l'apport de VANFLYTA (quizartinib) en phase d'entretien, chez les patients ayant reçu une allogreffe et ceux ne l'ayant pas reçu, en l'absence de randomisation avant l'instauration du traitement d'entretien, – un profil de tolérance marqué par la fréquence élevée de décès précoces (dans les 30 à 60 premiers jours), principalement liés à un excès de toxicité médullaire de l'adjonction de VANFLYTA (quizartinib) à la chimiothérapie intensive, – le caractère exploratoire des données de qualité de vie, – l'impossibilité de déterminer la place de VANFLYTA (quizartinib) par rapport à RYDAPT (midostaurine), compte-tenu d'un développement concomitant, <p>la Commission considère que VANFLYTA 17,7 mg et 26,5 mg (quizartinib), comprimés pelliculés, en association aux chimiothérapies durant les phases d'induction et de consolidation puis administré en monothérapie comme traitement d'entretien, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que RYDAPT (midostaurine), par rapport aux chimiothérapies d'induction et de consolidation administrées seules et sans phase d'entretien.</p>
Population cible	La population cible est estimée entre 470 et 520 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude QuANTUM-First	10
3.2.2 Comparaison indirecte versus midostaurine	16
3.2.3 Registre DATAML (CHU Toulouse/Bordeaux)	17
3.3 Profil de tolérance	18
3.4 Modification du parcours de soins	20
3.5 Programme d'études	20
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	24
5.7 Autres recommandations de la Commission	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « VANFLYTA (quizartinib) est indiqué en association avec une chimiothérapie d'induction standard à base de cytarabine et d'anthracycline et avec une chimiothérapie de consolidation standard à base de cytarabine, suivie d'un traitement d'entretien à base de VANFLYTA (quizartinib) en monothérapie chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3-ITD. ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	Quizartinib (L01EX11) VANFLYTA 17,7 mg, comprimé pelliculé – Plaquette (alu/alu) – Boîte de 28 x 1 comprimé (plaquette unitaire) (CIP : 34009 302 826 3 2) VANFLYTA 26,5 mg, comprimé pelliculé – Plaquette (alu/alu) – Boîte de 56 x 1 comprimé (plaquette unitaire) (CIP : 34009 302 826 4 9)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	DAIICHI SANKYO FRANCE SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 6 novembre 2023 Spécificités : l'AMM est associée à un Plan de Gestion des Risques (PGR version 1.0) présentant notamment des mesures additionnelles de minimisation des risques.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée aux hématologues ou aux médecins compétents en maladie du sang (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement par VANFLYTA doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Avant le début du traitement par VANFLYTA chez les patients atteints de LAM, la présence de la mutation FLT3-ITD doit être confirmée à l'aide d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DIV) avec marquage CE pour l'usage prévu correspondant. Si un tel dispositif de DIV n'est pas disponible, la positivité pour la mutation FLT3-ITD doit être confirmée à l'aide d'un autre test validé. Avant le début du traitement, des ECGs doivent être réalisés et les anomalies électrolytiques doivent être corrigées. Posologie VANFLYTA doit être administré en association avec la chimiothérapie standard à la dose de 35,4 mg (2 x 17,7 mg) une fois par jour pendant deux semaines lors de chaque cycle d'induction. Chez les patients qui obtiennent une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi), VANFLYTA doit être administré à la dose de 35,4 mg une fois par jour pendant deux semaines lors de chaque cycle de chimiothérapie de consolidation, puis en monothérapie en traitement

	<p>d'entretien à une dose initiale de 26,5 mg une fois par jour. Après deux semaines, la dose d'entretien doit être augmentée à 53 mg (2 × 26,5 mg) une fois par jour si l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) est ≤ 450 ms. Le traitement d'entretien en monothérapie peut être poursuivi pendant une durée allant jusqu'à 36 cycles. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur du récepteur à activité tyrosine kinase FLT3.
Mécanisme d'action	<p>Le quizartinib est un inhibiteur du récepteur à activité tyrosine kinase FLT3, qui se lie sélectivement et avec une grande affinité au récepteur FLT3 présentant une mutation ITD (Duplications Internes en Tandem).</p> <p>La mutation ITD entraîne la dimérisation ou l'activation du récepteur FLT3 indépendamment des ligands, ce qui entraîne la prolifération de la cellule leucémique. Le quizartinib inhibe donc l'activité kinase du récepteur FLT3 en empêchant son autophosphorylation, puis les voies de signalisation en aval et bloque ainsi la prolifération incontrôlée des cellules leucémiques dépendantes du récepteur muté FLT3-ITD.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour l'Europe : quizartinib est en cours de procédure pour une de prise en charge au Royaume-Uni, en Espagne, aux Pays-Bas, en Belgique et en Italie. Il est pris en charge en Allemagne. – Pour les Etats-Unis : le quizartinib dispose d'une AMM depuis le 20 juillet 2023 dans l'indication « <i>VANFLYTA is a kinase inhibitor indicated in combination with standard cytarabine and anthracycline induction and cytarabine consolidation, and as maintenance monotherapy following consolidation chemotherapy, for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) that is FLT3 internal tandem duplication (ITD)-positive as detected by an FDA-approved test</i> », superposable au libellé de l'indication validée par une AMM européenne centralisée. Il convient de noter qu'aux Etats-Unis, quizartinib n'est pas indiqué en traitement d'entretien après une greffe de CSH en raison de l'absence de démonstration sur la survie globale.
Autres informations	<p>VANFLYTA (quizartinib) a fait l'objet d'ATU nominatives (ATUn) depuis août 2018, dans le traitement des patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire (R/R) avec une mutation du gène FLT3-ITD et un ECG normal, et ce jusqu'à décembre 2019. Après l'avis défavorable rendu par le CHMP le 18 octobre 2019, dans le traitement des patients adultes atteints de LAM en R/R, avec une mutation du gène FLT3-ITD et en poursuite/maintenance du traitement post-greffe, il est resté autorisé dans le cadre d'accès compassionnels, pour le renouvellement de traitement chez les patients préalablement traités par quizartinib et pour lesquels l'efficacité et la sécurité du traitement permettent de justifier sa poursuite. Au total, 84 patients ont été traités en France.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 15 mai 2024. • Date d'adoption : 29 mai 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux et une altération de l'hématopoïèse normale.

FLT3 est un récepteur de tyrosine kinase transmembranaire exprimé par les cellules souches hématopoïétiques et les précurseurs myéloïdes. La mutation du gène FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) est retrouvée chez environ 30 % des patients atteints de LAM¹ ; elle fait partie des 3 mutations géniques ayant une signification pronostique (facteurs de mauvais pronostic) : FLT3, NPM1 et CEBPA².

Les mutations FLT3 peuvent être subdivisées en deux sous-groupes : FLT3-ITD, présentes chez environ 25 % des patients et FLT3-TKD présentes chez 7 à 10 % des patients¹.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le tableau clinique de la LAM résulte de l'accumulation des blastes dans la moelle osseuse (cytopénies), dans le sang (hyperleucocytose) et, dans certains cas, dans d'autres tissus. Les symptômes sont généralement non spécifiques et incluent notamment fatigue, malaise, pâleur, hémorragies, infections, fièvre³. Certaines de ces manifestations, telles que l'accumulation rapide de blastes (leucostase pulmonaire ou cérébrale)^{4,5}, les hémorragies ou infections graves, peuvent engager le pronostic vital à court terme⁶. On distingue d'autre part des symptômes spécifiques du syndrome tumoral liés aux atteintes extramédullaires (sang, vaisseaux, peau, système nerveux central...)⁶.

En l'absence de traitement, la LAM progresse rapidement et le décès peut survenir quelques semaines après le diagnostic, à la suite d'une infection ou d'une hémorragie⁷.

Les mutations FLT3-ITD sont associées à un pronostic défavorable. La rechute est la principale cause d'échec thérapeutique chez les patients ayant ces mutations (le délai médian de rechute est de 9 mois)⁸.

Épidémiologie

Les LAM sont des maladies rares dont l'incidence en France est estimée à 3 428 nouveaux cas en 2018⁹. Cette incidence augmente avec l'âge, l'âge médian au diagnostic des LAM étant de 69 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme⁹.

¹ Yu, J., Li, Y., Zhang, D., Wan, D. & Jiang, Z. Clinical implications of recurrent gene mutations in acute myeloid leukemia. *Exp. Hematol. Oncol.* 2020;9:4

² Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis du 13/06/2018 relatif à RYDAPT (midostaurine). Disponible sur : [RYDAPT LAM PIC INS Avis3 CT16582 \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/RYDAPT_LAM_PIC_INS_Avis3_CT16582) [consulté le 19/03/2024]

³ American Cancer Society (2018) Signs and symptoms of acute myeloid leukemia (AML).

⁴ De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer J.* 2016 Jul 1;6(7):e441

⁵ Sekeres MA, Keng M. Acute myeloid leukemia. *Cleveland Clinic Center for Continuing Education.* 2014

⁶ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis du 24/06/2020 concernant XOSPATA dans le traitement des adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde en rechute ou réfractaire avec une mutation du gène FLT3.

⁷ De Kouchkovsky et al. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J.* 2016;6:e441

⁸ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). VANFLYTA. Assessment Report. 14 septembre 2023.

⁹ Le Guyader-Peyrou S et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Juillet 2019.

La LAM est un cancer agressif engageant le pronostic vital, avec une survie nette standardisée estimée à 50 % à 1 an et à 27 % à 5 ans¹⁰.

La survie nette diminue avec l'âge au diagnostic. A 5 ans, elle est de 69 % chez les patients âgés de 30 ans et de 6 % chez les patients âgés de 80 ans¹⁰.

2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations européennes (ESMO 2020¹¹, ELN 2022¹²) et américaines (NCCN 2023¹³), la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LAM vise tout d'abord à l'obtention d'une rémission complète (RC) par un traitement d'induction (afin de restaurer une hématopoïèse normale et ainsi limiter le risque d'infection et/ou de saignement pouvant mettre en jeu le pronostic vital) suivi d'un traitement de consolidation et d'entretien, afin de limiter le risque ou retarder la rechute. 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, dépendants eux-mêmes des caractéristiques du patient (état général, âge, comorbidités), de la maladie (groupe de risque cytogénétique et moléculaire, ligne de traitement) et de la disponibilité d'un donneur.

Pour les patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et éligibles à un traitement intensif, le traitement consiste à l'administration d'une chimiothérapie standard d'induction suivie d'une chimiothérapie de consolidation pour les patients en rémission complète.

Chez les patients avec une mutation du gène FLT3 (ITD ou TKD), les recommandations^{11,12,13} préconisent d'ajouter la midostaurine (RYDAPT), un inhibiteur de FLT3, à la chimiothérapie d'induction et de consolidation. Un traitement d'entretien par RYDAPT (midostaurine) peut être envisagé chez les patients en rémission complète, en monothérapie. La Commission de la Transparence a néanmoins souligné dans son avis du 13 juin 2018² relatif à RYDAPT (midostaurine), l'absence de donnée permettant de recommander l'utilisation de RYDAPT (midostaurine) après l'allogreffe dans la mesure où les patients recevant une greffe de CSH ne devaient pas reprendre le traitement par midostaurine/placébo, conformément au protocole de l'étude pivot RATIFY. La Commission a également souligné qu'il n'est pas possible de définir l'apport de RYDAPT (midostaurine) chez les patients non éligibles à la greffe de CSH, au regard du schéma de l'étude RATIFY. Cette étude a inclus des patients âgés de moins de 60 ans.

Chez les patients avec une mutation du gène FLT3 (ITD uniquement), les recommandations américaines (NCCN 2023¹³) préconisent d'ajouter le quizartinib (VANFLYTA) à la chimiothérapie d'induction et de consolidation. Elles préconisent également le quizartinib (VANFLYTA) en traitement d'entretien chez les patients atteints de LAM FLT3 (ITD uniquement) précédemment traités par quizartinib (VANFLYTA) et pour lesquels une greffe de CSH n'est pas envisagée. A noter qu'aux Etats-Unis, quizartinib n'est pas indiqué en traitement d'entretien chez les patients ayant reçu une allogreffe, compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale¹⁴.

¹⁰ INCa. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 : Leucémie aiguës myéloïdes. (2020). Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Hemopathies-malignes/Leucemies-aigues-myeloides-LAM> [consulté le 18/03/2024]

¹¹ Heuser, M. et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 2020;31(6):697-712

¹² Döhner, H. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-1377

¹³ Pollyea, D. A. Acute Myeloid Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 6.2023, October 2023

¹⁴ FDA. Drug approvals and databases. Quizartinib. Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-quizartinib-newly-diagnosed-acute-myeloid-leukemia> [consulté le 03/05/2024]

ONUREG (azacitidine) est indiqué dans une sous-population de patients adultes atteints de LAM en traitement d'entretien, qui ont obtenu une rémission¹⁵ après une chimiothérapie d'induction standard et qui ne sont pas candidats à une greffe de CSH¹⁶.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), doit être envisagée chez les patients en rémission et éligibles. La décision de greffe dépend des caractéristiques du patient (âge, état général, risque infectieux, comorbidités) et de la disponibilité d'un donneur.

Chez les patients atteints d'une LAM avec une mutation FLT3-ITD, ayant reçu une greffe de CSH, et qui sont en rémission, un traitement d'entretien par sorafenib peut être envisagé (recommandations NCCN 2023)¹³.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de VANFLYTA (quizartinib), dans l'indication de son AMM, sont les médicaments ou toute autre thérapeutique pouvant être proposés chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3-ITD éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Chimiothérapie standard				
ARACYTINE (cytarabine) PFIZER + génériques	<ul style="list-style-type: none"> Leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant Transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques et des myélodysplasie 	06/01/2016 (Renouvellement) AMM datant du 29 novembre 1976, donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA
CERUBIDINE (daunorubicine) SANOFI-AVENTIS	<ul style="list-style-type: none"> Leucémies aiguës Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë 	AMM datant du 4 décembre 1997, donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA
ZAVEDOS (idarubicine) PFIZER + générique	Leucémies aiguës myéloblastiques.	AMM datant du 28 octobre 1998, donc avant le décret 1999 régissant l'ASMR	Important	NA
Médicament indiqué en traitement d'entretien				
ONUREG (azacitidine) BRISTOL-MYERS SQUIBB	Traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec	17/11/2021 (Inscription)	Important	ASMR III par rapport à l'abstention thérapeutique avec surveillance, chez les patients adultes ayant une LAM en RC ou RCi après une thérapie

¹⁵ complète ou complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine

¹⁶ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis du 17 novembre 2021 relatif à ONUREG. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19429_ONUREG_PIC_INS_Avisdef_CT19429.pdf

ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).			intensive et qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques
--	--	--	--

Médicament indiqué en association avec la chimiothérapie puis en entretien

RYDAPT (midostaurine) NOVARTIS PHARMA	Traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par RYDAPT en monothérapie.	13/06/2018 (Inscription)	Important	ASMR IV par rapport à la chimiothérapie administrée seule et sans phase d'entretien
--	--	-----------------------------	-----------	---

A noter que RYDAPT (midostaurine) qui a obtenu une AMM le 18/09/2017 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de VANFLYTA (quizartinib) (date de début d'inclusion en septembre 2016) compte tenu d'un développement concomitant.

ONUREG (azacitidine) est indiqué dans une sous-population de patients adultes atteints de LAM en traitement d'entretien, qui ont obtenu une rémission¹⁷ après une chimiothérapie d'induction standard et qui ne sont pas candidats à une greffe de CSH¹⁶. Il est retenu comme CCP dans cette sous-population.

Chez les patients atteints d'une LAM avec une mutation FLT3-ITD, ayant reçu une greffe de CSH, et qui sont en rémission, un traitement d'entretien par sorafenib est utilisé hors AMM et recommandé (recommandations NCCN 2023)¹³. Il est retenu comme CCP dans cette sous-population.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- VYXEOS LIPOSOMAL (daunorubicine/ cytarabine) car bien que disposant d'une AMM dans « le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement (LAM-t) ou une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) », la Commission a considéré, dans son avis du 27 février 2019¹⁸, que sa place dans la stratégie est en première intention uniquement pour les patients âgés de 60 à 75 ans ayant une LAM secondaire à un traitement (LAM-t) ou avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC), nouvellement diagnostiquée et éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive, conformément aux critères d'inclusion de l'étude, **à l'exception de la LAM avec mutation FLT3 éligible à un traitement par midostaurine (RYDAPT)** en l'absence de donnée comparative par rapport à celle-ci et au regard du faible nombre de patients inclus dans l'étude pivot exprimant la mutation FLT3 (environ 15%).
- MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) car bien que disposant d'une AMM « en association avec la daunorubicine et la cytarabine dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de LAM d'expression positive du CD33 de novo, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement », la Commission a considéré, dans son avis du 3

¹⁷ complète ou complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine

¹⁸ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Avis du 27 février 2019 relatif à VYXEOS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17367_VYXEOS_PIC_INS_Avis3_CT17367.pdf [consulté le 27/03/2024]

avril 2019¹⁹, que sa prise en charge est restreinte à l'indication chez les patients de 15 ans et plus, atteints de LAM CD33+ de novo, naïfs de traitement, en bon état général (ECOG 0 ou 1), **à l'exception de la LAM avec mutation du gène FLT3 éligible à un traitement par midostaurine (RYDAPT)** et à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire.

➔ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de VANFLYTA (quizartinib) repose principalement sur :

- **une étude de phase III (QuANTUM-First, NCT02668653)**, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 539 patients dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du quizartinib par rapport au placebo, en association à la chimiothérapie en phases d'induction et de consolidation, puis en monothérapie en phase d'entretien, chez des patients atteints d'une LAM **nouvellement diagnostiquée** et ayant une mutation **FLT3-ITD**.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'une comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer l'efficacité du quizartinib versus midostaurine²⁰ dans le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3-ITD, via une comparaison indirecte ajustée par appariement (*Matching Adjusted Indirect Comparison* ou MAIC).

Les données en vie réelle issues du registre DATAML (Toulouse/Bordeaux) ont été fournies.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude QuANTUM-First

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du quizartinib par rapport au placebo, en association à la chimiothérapie en phases d'induction et de consolidation, puis en monothérapie en phase d'entretien, chez des patients atteints d'une LAM **nouvellement diagnostiquée** et ayant une mutation **FLT3-ITD**.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Age entre 18 et 75 ans,

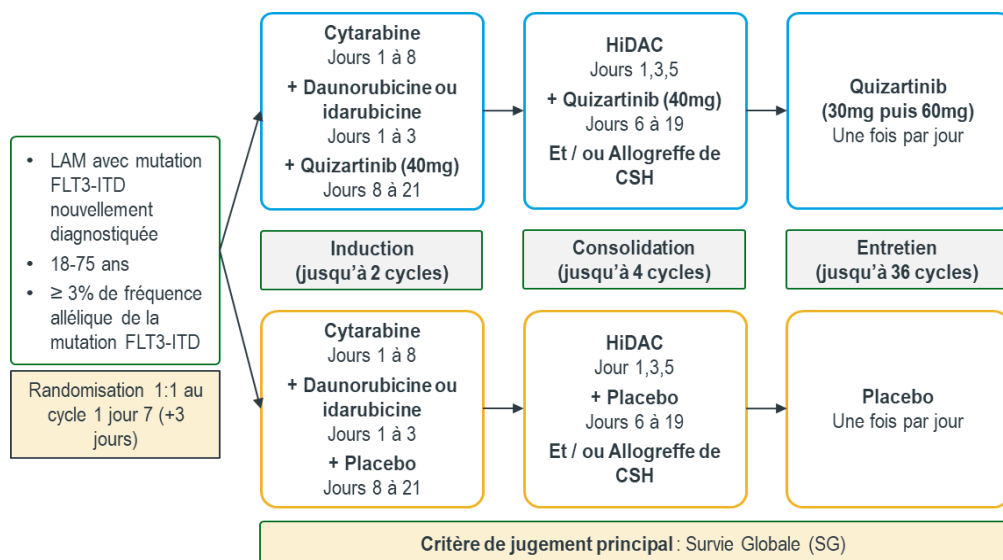
¹⁹ Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparences. Avis du 3 avril 2019 relatif à MYLOTARG. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17023_MYLOTARG_PIC_INS_Avis3_CT17023.pdf [consulté le 03/05/2024]

²⁰ Développement concomittant de quizartinib et midostaurine.

- LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation FLT3-ITD ($\geq 3\%$ FLT3-ITD/total FLT3).

L'étude a débuté le 27/09/2016 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 13/08/2021.

L'analyse principale a été réalisée après un suivi minimum de 24 mois du dernier patient randomisé (en août 2019).



HiDAC : High-Dose Cytarabine

Allogreffe de CSH : Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

Figure 1: Schéma de l'étude QuANTUM-First

Traitements reçus

Un total de 539 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir, **en plus des chimiothérapies standards pendant les phases d'induction et de consolidation** :

- **Groupe quizartinib (n = 268) :** chlorhydrate de quizartinib²¹, par voie orale à la dose de :
 - 40 mg une fois par jour pendant 14 jours aux jours 8 à 21 de chaque cycle d'induction (1 à 2 cycles),
 - 40 mg une fois par jour pendant 14 jours aux jours 6 à 19 de chaque cycle de consolidation (jusqu'à 4 cycles),
 - 30 mg par jour les 15 premiers jours du 1^{er} cycle d'entretien, puis 60 mg une fois par jour à partir du jour 16 du cycle 1 et pour les cycles d'entretien suivants (jusqu'à 36 cycles).
- **Groupe placebo (n = 271) :** Un placebo administré par voie orale : une fois par jour aux jours 8 à 21 de chaque cycle d'induction (1 à 2 cycles), aux jours 6 à 19 de chaque cycle de consolidation (jusqu'à 4 cycles), et tous les jours en phase d'entretien (jusqu'à 36 cycles).

La durée de traitement est de 42 cycles (induction + consolidation + entretien).

Les traitements reçus au cours des 3 phases sont :

²¹ Au cours de l'étude, le quizartinib était administré sous forme de chlorhydrate de quizartinib. A noter que 20 mg de chlorhydrate de quizartinib correspond à 17,7 mg, 30 mg à 26,5 mg, 40 mg à 35,4 mg, 60 mg à 53 mg de VANFLYTA (sous forme de dichlorhydrate).

Phase d'induction

Les traitements d'induction (jusqu'à deux cycles) étaient :

- Cycle 1 : cytarabine 100 mg/m²/jour administrée par voie intraveineuse pour un total de 7 jours (de J 1 jusqu'à J 8) + daunorubicine 60 mg/m²/jour ou idarubicine 12 mg/m²/jour administrée par voie intraveineuse aux jours 1, 2 et 3 ;
- Cycle 2 : au choix de l'investigateur :
 - schéma d'administration « 7+3 » correspondant à 7 jours de cytarabine à dose standard + 3 jours d'anthracycline,
 - ou schéma d'administration « 5+2 » correspondant à 5 jours de cytarabine + 2 jours d'anthracycline,

Phase de consolidation

Pour débiter la phase de consolidation, les patients devaient :

- Obtenir une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) à la fin de la phase d'induction.
- Etre aptes à débiter la phase de consolidation dans les 60 jours suivant le 1^{er} jour du dernier cycle d'induction.

Les 3 options de traitement pour la phase de consolidation étaient les suivantes :

- Chimiothérapie de consolidation suivie par quizartinib pendant 14 jours,
- Allogreffe de CSH,
- Chimiothérapie de consolidation suivie par quizartinib pendant 14 jours, puis allogreffe de CSH.

Pour la chimiothérapie de consolidation, le traitement devait être administré les jours 1, 3 et 5 de chaque cycle comme suit :

- Patients < 60 ans : 6 doses de cytarabine 3,0 g/m² toutes les 12 heures
- Patients ≥ 60 ans : 6 doses de cytarabine 1,5 g/m², toutes les 12 heures

Greffe de CSH

Les patients pouvaient recevoir une allogreffe de CSH après une RC ou RCi. Selon le protocole, l'allogreffe pouvait être réalisée après la phase d'induction, au cours de la phase de consolidation ou dans les 3 premiers mois de la phase d'entretien, si certains critères étaient remplis²².

Les patients ayant reçu une allogreffe de CSH pouvaient recevoir un traitement d'entretien 30 à 180 jours après l'allogreffe.

Si l'allogreffe était réalisée après l'arrêt de traitement ou pour d'autres motifs (ex : rechute moléculaire), elle était considérée comme hors protocole. Dans ce cas, le traitement par quizartinib/placebo devait être arrêté et le suivi de ces patients maintenu.

²² Les critères étaient : allogreffe prévue dans le protocole au cours de la phase de consolidation, donneur non disponible au cours de la phase de consolidation (devient disponible lors de la phase d'entretien), discussion du cas entre l'investigateur et le personnel médical, blastes < 5 %, allogreffe réalisée dans les 3 premiers mois de la phase d'entretien.

Phase d'entretien²³ (jusqu'à 36 cycles)

La phase d'entretien commence après la phase d'induction et la phase de consolidation (incluant la greffe). Chez les patients ayant reçu la greffe, la phase d'entretien commence entre J30 et J180 post-greffe de CSH.

Le traitement d'entretien est administré jusqu'à la rechute, l'instauration d'un nouveau traitement de la LAM non spécifié dans le protocole, décès, toxicité inacceptable ou jusqu'à maximum 36 cycles de traitement.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : la région (Amérique du Nord, Europe, Asie et autres régions), l'âge du patient (< 60 ans ou ≥ 60 ans) et le taux de globules blancs au moment du diagnostic de la LAM (< 40 x 10⁹/L, ≥ 40 x 10⁹/L).

Population de l'étude

Au total, 539 patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir le quizartinib (268 patients) ou un placebo (271 patients).

L'âge médian était de 56 ans (min-max : 20 à 75 ans) et 25 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. La majorité des patients avaient un bon état général (ECOG 0 ou 1) (84 %).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. Tous les patients avaient une mutation FLT3-ITD avec un ratio allélique²⁴ ≥ 3 %.

Parmi les patients randomisés, 533 patients (99 %) ont débuté la phase d'induction (n=265 dans le groupe quizartinib, n=268 dans le groupe placebo), 348 patients (64,6 %) ont débuté la phase de consolidation (n= 173 dans le groupe quizartinib, n=175 dans le groupe placebo) et 208 patients (39 %) la phase d'entretien (n=116 dans le groupe quizartinib, n=92 dans le groupe placebo).

Au total, 102 patients (38,5 %) du groupe quizartinib et 91 (34 %) du groupe placebo ont reçu une allogreffe de CSH prévue au protocole. Le pourcentage des patients allogreffés ayant reçu un traitement d'entretien est 26,4 %²⁵ dans le groupe quizartinib et de 18,3 %²⁶ dans le groupe placebo.

Au total, 80,9 % (n= 431) des patients ont interrompu le traitement au cours de l'étude. Les principaux motifs d'arrêt de traitement étaient : maladie réfractaire (20,8 %), rechute (20,5 %), et survenue d'un événement indésirable (15,2 %).

Lors de l'analyse principale (13/08/2021), la durée médiane de suivi des patients (ITT) était de **39,2 mois** dans les deux groupes. A cette date, **10,8 % des patients étaient toujours traités par le traitement de l'étude de la phase d'entretien** (11,9 % dans le groupe quizartinib et 9,6 % dans le

²³ Pour démarrer la phase d'entretien, les patients devaient satisfaire les critères suivants :

- Patient n'ayant pas de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) de grade ≥ 3,
- Patient n'ayant pas entamé de traitement pour une GVHD active (une prophylaxie est autorisée) dans les 21 jours,
- Confirmation d'un taux de blastes < 5 % basé sur l'analyse de moelle osseuse la plus récente, effectuée dans les 28 jours précédant le jour 1 du cycle 1 de la phase d'entretien,
- numération absolue des neutrophiles > 500/mm³ et numération plaquettaire > 50 000/mm³ sans transfusion plaquettaire dans les 24 heures précédant le jour 1 du cycle 1 de la phase d'entretien.
- Patient ayant pu commencer la phase d'entretien dans les 60 jours suivant le jour 1 du dernier cycle de consolidation reçu ou dans les 180 jours suivant l'allogreffe.

²⁴ Le ratio allélique = FLT3-ITD/totale FLT3

²⁵ Au total, 1,5 % ont reçu une allogreffe seulement en phase de consolidation et 24,9 % ont reçu une chimiothérapie de consolidation suivie d'une allogreffe.

²⁶ Au total, 1,1 % ont reçu une allogreffe seulement en phase de consolidation et 17,2 % ont reçu une chimiothérapie de consolidation suivie d'une allogreffe.

groupe placebo), 30,6 % étaient suivis à long terme (32,8 % vs 28,4 %) et 58,6 % avaient arrêté l'étude (cause principale : décès, 49,6% vs 58,3 %).

A la date de l'analyse de suivi (16 juin 2023), après un suivi médian de 62 mois, tous les patients avaient arrêté le traitement de l'étude, 34,3 % sont suivis à long terme (36,6 % versus 32,1 %) et 65,7 % ont arrêté l'étude (cause principale : décès chez 54,5 % du groupe quizartinib versus 61,6 % du groupe placebo).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale, définie comme le délai entre la randomisation et le décès toutes causes confondues. L'analyse a été réalisée sur la population ITT.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :

1. **Survie sans événement (SSE)** : définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une maladie réfractaire (ou échec de traitement)²⁷, ou la rechute après RC ou RCi²⁸, ou le décès toutes causes confondues.
2. **Taux de RC composite (RCc)**, défini comme le pourcentage de patients ayant obtenu une RC ou une RCi après l'induction.
3. **Taux de RCc avec une maladie résiduelle (MRD)²⁹ FLT3-ITD négative**, inférieure à un certain seuil après l'induction.
4. **Taux de RC**, défini comme le pourcentage de patients ayant obtenu une RC après l'induction.
5. **Taux de RC avec une MRD FLT3-ITD négative**, inférieur à un certain seuil après un traitement d'induction.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal – survie globale (SG)

Quizartinib en association à la chimiothérapie standard a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association à la chimiothérapie standard, en termes de SG (suivi médian de 39,2 mois) : HR = 0,776, IC_{95%} = [0,615 ; 0,979] ; p = 0,032, population ITT).

La médiane de SG a été de 31,9 mois dans le groupe quizartinib (min-max : 21,0 – non estimable) versus 15,1 mois (min-max : 13,2- 26,2) dans le groupe placebo.

Le nombre de décès observé a été de 133 dans le groupe quizartinib versus 158 dans le groupe placebo.

²⁷ Maladie réfractaire (ou échec du traitement) telle que déterminée à la fin de la phase d'induction et définie comme : RC ou RCi non obtenue durant la phase d'induction ; ou cellules blastiques < 5 % si présence de corps d'Auer ; ou apparition ou aggravation d'une maladie extramédullaire ; ou en cas de maladie réfractaire, la date de l'événement définissant la SSE a été fixée au jour 1 de la phase d'induction. L'échec du traitement a été défini comme l'absence de RC dans les 42 jours suivant le début du dernier cycle d'induction.

²⁸ Rechute après RC ou RCi et définie comme : ≥ 5 % de blastes dans la ponction de moelle osseuse et/ou à la biopsie, non attribuables à une autre cause ; ou réapparition de cellules blastiques dans le sang périphérique ; et/ou apparition d'une nouvelle leucémie extramédullaire ; ou présence de corps d'Auer.

²⁹ La MRD est la présence d'un petit nombre de cellules leucémiques dans la moelle osseuse des patients atteints de LAM, en dessous du niveau de détection en utilisant l'évaluation morphologique conventionnelle. L'évaluation de la MRD FLT3-ITD par séquençage de nouvelle génération (NGS) a été utilisée pour détecter et quantifier les mutations FLT3-ITD résiduelles.

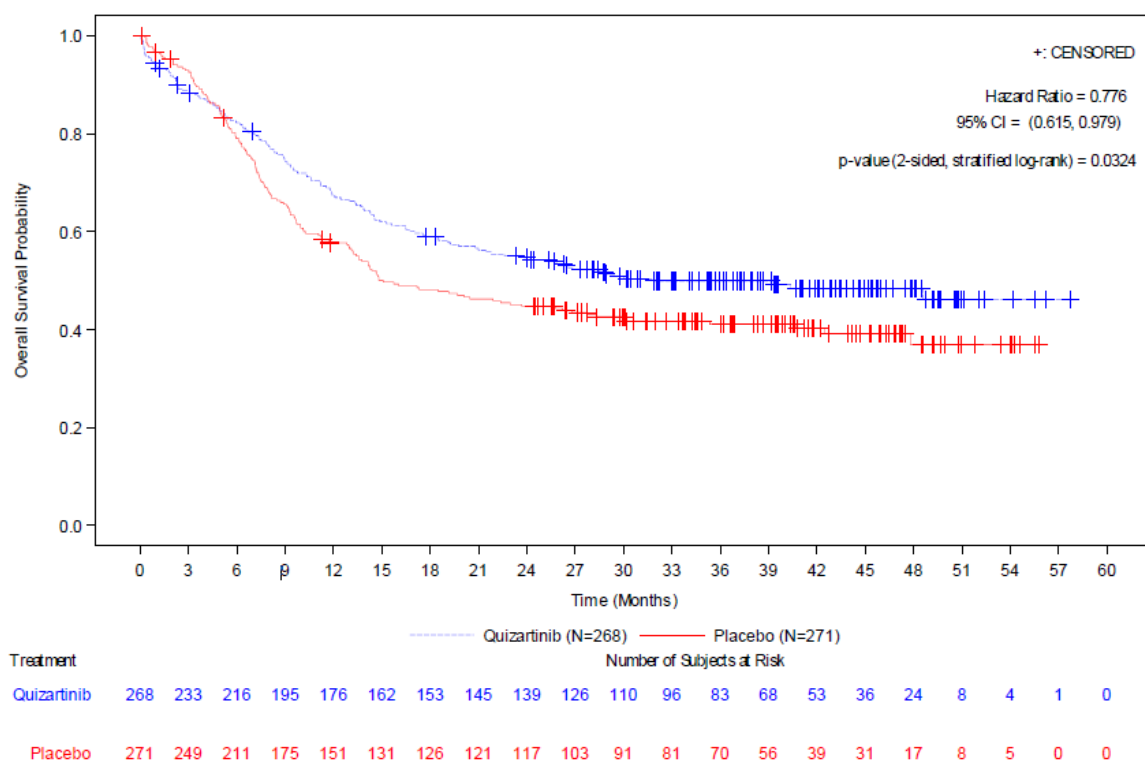


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier sur le critère principal de survie globale – Etude QuANTUM-First

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

1. Survie sans événement (SSE)

Pour l'analyse principale de la SSE, l'échec de traitement était défini comme l'absence de RC dans les 42 jours suivant le début du dernier cycle de chimiothérapie d'induction, conformément aux recommandations de la FDA pour le développement de médicaments dans la LAM.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le groupe quizartinib et le groupe placebo pour le critère SSE (HR = 0,916, IC_{95%} = [0,754 ; 1,114], p = 0,24), ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, ces critères ne seront pas décrits.

Greffe de CSH

Au cours de l'étude, 38,5 % des patients du groupe quizartinib versus 34 % du groupe placebo ont reçu une allogreffe de CSH, conformément au protocole.

Le pourcentage des patients ayant reçu une allogreffe de CSH considérée hors protocole³⁰ a été de 16,4 % versus 14,4 %.

³⁰ Si l'allogreffe est réalisée après l'arrêt de traitement ou pour d'autres motifs (ex : rechute moléculaire), elle sera considérée comme hors protocole.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude QuANTUM-First dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EQ-5D-5L³¹ et/ou EORTC QLQ-C30³². Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Comparaison indirecte versus midostaurine

En l'absence d'une étude clinique ayant comparé l'efficacité du quizartinib versus midostaurine en association aux chimiothérapies (développement concomittant), le laboratoire a réalisé une comparaison indirecte entre ces deux médicaments.

L'objectif de cette comparaison indirecte était de comparer l'efficacité du quizartinib à celle de la midostaurine (en association à la chimiothérapie), en termes de survie globale, de rémission complète (RC) et d'incidence de rechute après RC.

Méthode et résultats

Afin d'atténuer l'impact de l'hétérogénéité entre les études, une comparaison indirecte ajustée par appariement (Matching Adjusted Indirect Comparison ou **MAIC**) ancrée, a été utilisée.

La MAIC s'est appuyée sur les données d'efficacité individuelles des patients de l'étude randomisée QuANTUM-First (quizartinib) et sur les données agrégées des patients avec mutation du gène FLT3-ITD uniquement de l'étude randomisée RATIFY (midostaurine)^{33,34}.

Les deux études randomisées retenues pour cette analyse sont donc :

- **l'étude QuANTUM-First** : de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité et évalué la tolérance de quizartinib à celle d'un placebo, en association à la chimiothérapie en phases d'induction et de consolidation, puis en monothérapie en phase d'entretien, chez les patients âgés **de 75 ans ou moins**, ayant une LAM nouvellement diagnostiquée avec une mutation du gène **FLT3-ITD**,
- **l'étude RATIFY** : de phase III, randomisée, en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance de la midostaurine à celle d'un placebo, en association à la chimiothérapie en phases d'induction et de consolidation, puis en monothérapie en phase d'entretien, chez des patients adultes âgés de **moins de 60 ans** ayant une LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation **FLT3 (ITD ou TKD)**.

La comparaison des critères d'inclusion a révélé une hétérogénéité entre les populations de QuANTUM-First et de RATIFY, notamment concernant :

- l'âge des patients inclus (≤ 75 ans dans QuANTUM-First et < 60 ans dans RATIFY),
- le type de mutation FLT3 (FLT3-ITD dans QuANTUM-First, FLT3-ITD ou TKD dans RATIFY),
- Suivi des patients (médiane de 39 mois dans QuANTUM-First et 59 mois dans RATIFY),

Les différences en termes d'ECOG et statut mutationnel NPM1 n'ont pas pu être établies.

³¹ Il s'agit d'un questionnaire générique comprenant 5 dimensions. Le score varie de 0 « le pire état de santé », à 100 décrit comme « le meilleur état de santé »

³² Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer.

³³ Stone, R. M. et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N. Engl. J. Med. 2017;377(5):454-464

³⁴ Rücker, F. G. et al. Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. Leukemia 2022;36:90-99

La population MAIC a été donc restreinte aux patients âgés **de moins de 60 ans ayant une mutation FLT3-ITD**. La stratification des randomisations respectives sur ces critères permet de conserver le bénéfice de la randomisation en termes de comparabilité des groupes de traitement au sein de chaque essai.

Les modificateurs d'effet retenus ont été : l'âge, le sexe, le statut mutationnel du gène FLT3, la numération plaquettaire, la numération des polynucléaires neutrophiles et le statut des mutations NPM1.

Deux MAICs ont été conduites : population en ITT et patients ayant une mutation FLT3-ITD.

Résultats et discussion

Aucune différence significative en survie globale n'a été observée entre les 2 traitements (analyse en ITT et chez les patients ayant la mutation FLT3-ITD). Néanmoins, cette comparaison indirecte présente de nombreuses limites qui sont à prendre en compte dans l'interprétation des résultats :

- seuls les patients âgés de moins de 60 ans ayant une mutation FLT3-ITD ont été inclus dans ces analyses,
- les données limitées ne permettant pas la prise en compte de certains critères importants pouvant impacter les résultats sur la survie globale, notamment le taux d'allogreffe,
- la population incluse dans la MAIC en ITT ayant inclus des patients avec ou sans mutation FLT3 ITD identifiée,
- l'absence de prise en compte de modificateurs d'effet considérés comme importants comme le taux des globules blancs et le risque cytogénétique, pouvant entraîner un biais de confusion,
- l'existence de différences résiduelles sur les modificateurs d'effet mesurés mais non pris en compte dans les MAICs (nombres de neutrophiles sur la première MAIC en ITT, et sous-types FLT3-ITD sur la seconde MAIC chez les patients avec mutation FLT3-ITD) pouvant également entraîner un biais de confusion résiduel.

Au total, compte tenu des limites méthodologiques décrites ci-dessus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette comparaison indirecte dont les résultats ne seront pas détaillés dans cet avis.

3.2.3 Registre DATAML (CHU Toulouse/Bordeaux)

Une étude rétrospective a été réalisée à partir des données des patients suivis aux CHU Toulouse et Bordeaux du 1^{er} janvier 2017 au 31 décembre 2021.

L'objectif de cette étude était de décrire : les caractéristiques des patients atteints d'une LAM avec mutation FLT3 et suivis en vie réelle, les traitements reçus, les EI de grade 3 ou 4 au cours de la phase d'induction et l'épidémiologie des mutations FLT3-ITD et TKD chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée.

L'analyse a inclus notamment les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et morphologiquement documentée, primaire ou secondaire à un syndrome myélodysplasique ou à des néoplasies myéloprolifératives³⁵. **La mutation FLT3 n'était pas un critère d'inclusion dans l'étude.**

³⁵ A noter que les critères d'exclusion étaient : patients âgés de moins de 18 ans, diagnostic de leucémie promyélocytaire aiguë avec une translocation t(15;17)(q22;q12) selon la classification franco-américano-britannique M3 ou la classification de l'OMS, diagnostic de leucémie avec une mutation BCR-ABL, diagnostic de LAM secondaire à une chimiothérapie antérieure ou une radiothérapie antérieure pour d'autres tumeurs malignes.

A la date de l'analyse (9 janvier 2024), 6198 patients ont été enregistrés dans le registre, dont 1376 ont répondu aux critères d'inclusion et d'exclusion et ont été inclus dans l'analyse.

Au total, seulement 13,5 % des patients (n=186) avaient la mutation FLT3-ITD. Chez les 186 patients ayant la mutation FLT3-ITD, seuls 3 patients ont reçu le quizartinib en association à la chimiothérapie d'induction et 2 patients en association à la première cure de chimiothérapie de consolidation.

Les analyses d'efficacité et de tolérance ne seront pas détaillées, compte-tenu du nombre très faible de patients ayant la mutation FLT3-ITD et ayant reçu un traitement par quizartinib.

3.3 Profil de tolérance

Etude QuANTUM-First

Dans l'étude QuANTUM-First, 533 patients ont été inclus dans la population d'analyse de tolérance³⁶ : 265 dans le groupe quizartinib et 268 dans le groupe placebo.

A la date de l'analyse principale (13/08/2021), la durée médiane de suivi des patients était de 39,2 mois dans les deux groupes. La durée médiane de traitement était de 10,71 semaines (min-max : 0,1 - 184,1) dans le groupe quizartinib versus 9,50 semaines (min-max : 0,4 - 181,9) dans le groupe placebo. Les patients des deux groupes ont reçu un nombre médian de 3 cycles de traitement.

Les événements indésirables (EI) décrits ci-après sont les EI observés pendant le traitement et jusqu'à 30 jours après son arrêt.

Le pourcentage des EI de grade ≥ 3 a été comparable entre les deux groupes (92,1 % versus 89,6 %). Les EI de grade 3-4 les plus fréquemment rapportés ont été : cytopénies [neutropénies fébriles (43,4 % vs 41,0 %) ; neutropénies (18,1 % vs 8,6 %)], hypokaliémies (18,9 % vs 16,4 %) et pneumonies (11,3 % vs 11,2 %).

Les **événements indésirables graves (EIG)** étaient plus fréquents dans le groupe quizartinib (54 % versus 45,9 %). Les plus fréquemment rapportés ont été : infections [pneumonie (6,4 % vs 5,6 %), choc septique et sepsis (4,2 % vs 3,0 % et 3,8 % vs 5,2 %)], et neutropénie fébrile (10,9 % vs 8,2 %).

Le pourcentage de **décès** a été de 49,1 % vs 58,2 %. La cause principale était la progression de la maladie (25,7 % vs 35,1 %). Des EI d'issue fatale ont été rapportés chez 11,3 % versus 9,7 % (les EI fatals les plus fréquents étaient : sepsis et choc septique), parmi lesquels 1,5 % dans chaque groupe ont été considérés liés au traitement. Le pourcentage des décès précoces (dans les 30 jours ou 60 jours suivant la prise du traitement) a été plus élevé dans le groupe quizartinib versus le groupe placebo (5,7 % vs 3,4 % dans les 30 jours et 7,5 % vs 4,9 % dans les 60 jours). La cause principale de ces décès précoces était la survenue d'EI notamment les infections (sepsis). Ces infections d'issue fatale sont survenues plus fréquemment lors du traitement par le quizartinib chez les patients âgés (de plus de 65 ans)³⁷ que chez les patients plus jeunes (13 % versus 5,7 %), en particulier en début de traitement³⁸.

Les modifications de traitement après la survenue d'un EI étaient plus fréquentes dans le groupe quizartinib par rapport au groupe placebo (arrêt de traitement : 20,4 % versus 8,6 % ; réduction de dose : 18,9 % versus 6,3 % ; interruption de traitement : 34 % versus 20,1 %). L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par VANFLYTA (quizartinib) était la thrombopénie (1,1 %)³⁸.

³⁶ Patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement

³⁷ Cf. rubriques 4.4 et 4.8 du RCP VANFLYTA

³⁸ RCP en vigueur de VANFLYTA

Des EI cardiaques d'intérêt particulier (notamment l'allongement de l'intervalle QT) ont été plus fréquents dans le groupe quizartinib (13,6 % vs 4,1 %), parmi lesquels 3 % vs 1,1 % étaient de grade 3-4. Dans la majorité des cas, ces EI étaient résolus ou suivis d'une interruption de traitement ou réduction de dose. L'allongement de l'intervalle QT a entraîné une réduction de la dose chez 10 patients (3,8 %), une interruption du traitement chez 7 patients (2,6 %) et l'arrêt du traitement chez 2 patients (0,8 %)³⁸. Deux patients (0,8 %) traités par VANFLYTA (quizartinib) ont eu un arrêt cardiaque avec fibrillation ventriculaire documentée, d'issue fatale chez un patient, les deux cas étant survenus dans le contexte d'une hypokaliémie sévère³⁸. Des électrocardiogrammes doivent être réalisés, les taux de potassium et de magnésium doivent être contrôlés et l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant et pendant le traitement par VANFLYTA (quizartinib) (cf. RCP pour des modifications de posologie).

Chez les 193 patients ayant reçu une allogreffe (n= 102 dans le groupe quizartinib et n = 91 dans le groupe placebo), la fréquence de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique³⁹ était plus élevée dans le groupe quizartinib par rapport au groupe placebo (45,1 % vs 38,5 % and 29,4 % vs 19,8 %)⁴⁰.

Au total, 32 patients (11,9 %) du groupe quizartinib et 26 (9,6 %) du groupe placebo ont été toujours traités en phase d'entretien, lors de l'analyse principale (13 août 2021). Les données de suivi de ces patients (analyse finale du 16 juin 2023) ont indiqué que 27 patients du groupe quizartinib versus 9 patients du groupe placebo ont terminé la phase d'entretien et 5 patients versus 17 ont arrêté le traitement de l'étude.

Le profil de tolérance lors du suivi à long terme (analyse finale du 16 juin 2023) est similaire à celui de l'analyse principale (13 août 2021).

Données du PGR et PSUR

Le résumé des risques du PGR de VANFLYTA (quizartinib) (version 1.0 du 08 septembre 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Effets indésirables graves liés à l'allongement de l'intervalle QT – Augmentation de l'incidence des effets indésirables dus à des interactions avec les inhibiteurs puissants du CYP3A
Risques importants potentiels	– Toxicité embryo-fœtale et toxicité de reproduction
Informations manquantes	– Sans objet.

Concernant le risque important identifié d'EIG lié à l'allongement de l'intervalle QT, deux mesures supplémentaires de minimisation des risques ont été mises en place :

- un guide à l'attention des professionnels de santé dont l'objectif est de renforcer leur vigilance concernant le risque d'EIG liés à l'allongement du QT, et de leur fournir les informations nécessaires relatives à la surveillance appropriée de l'allongement du QT, à l'interruption ou la réduction de la dose du quizartinib, et à la gestion d'autres facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT tels que les anomalies des électrolytes sériques et les médicaments concomitants allongeant l'intervalle QT ;
- Une carte patient dont l'objectif est de s'assurer que les informations spécifiques concernant VANFLYTA (quizartinib) et le risque d'EIG liés à l'allongement du QT sont détenues par le patient à tout moment et qu'elles parviennent aux professionnels de la santé concernés le cas échéant.

³⁹ Une réaction contre l'hôte est considérée aigue si elle survient dans les 100 jours post-allogreffe et chronique si elle survient après les 100 jours post-allogreffe
⁴⁰ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report VANFLYTA. 14 septembre 2023

Selon les données du PSUR (version 1 couvrant la période du 18 juin 2023 au 17 décembre 2023), l'exposition cumulée à VANFLYTA (quizartinib) en post-commercialisation est estimée à 1107 patients (1036 au Japon et 71 aux Etats-Unis). Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié en post-commercialisation ou lors du suivi à long-terme.

3.4 Modification du parcours de soins

VANFLYTA (quizartinib) s'administre par voie orale sous forme de comprimés.

Comme indiqué dans le RCP, avant le début du traitement par VANFLYTA chez les patients atteints de LAM, la présence de la mutation FLT3-ITD doit être confirmée à l'aide d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DIV) avec marquage CE pour l'usage prévu correspondant. Si un tel dispositif de DIV n'est pas disponible, la positivité pour la mutation FLT3-ITD doit être confirmée à l'aide d'un autre test validé.

Avant le début du traitement, des ECGs doivent être réalisés et les anomalies électrolytiques doivent être corrigées (cf. RCP).

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Aucune étude interventionnelle n'est prévue dans l'indication évaluée.

➔ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
LAM FLT3-ITD en rechute ou réfractaire (R/R) chez les patients pédiatriques		
AC220-A-U202	Etude de phase I/II évaluant l'efficacité et la sécurité du quizartinib en association à une chimiothérapie de réinduction, et en monothérapie en traitement d'entretien chez les patients pédiatriques (âgés de 1 à 18 ans) atteints de LAM R/R avec une mutation FLT3-ITD	Date estimée de fin : mai 2027
LAM nouvellement diagnostiquée chez les patients âgés de 60 ans et plus		
VEN-A-QUI (NCT04687761) A la demande de PETHEMA Foundation	Etude de phase I/II en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité d'une faible dose de cytarabine ou d'azacitidine en association au vénétoclax et au quizartinib, chez les patients âgés de 60 et plus atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, et inéligibles à la chimiothérapie d'induction standard	Date de début : 4 novembre 2020 Date estimée de fin : novembre 2024
LAM en première rechute ou réfractaire		
FLAG-QUIDA (NCT04112589) A la demande de PETHEMA Foundation	Etude de phase I/II non randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité du quizartinib en association à la chimiothérapie chez les patients atteints de LAM en première rechute ou réfractaire	Date de début : 26 décembre 2019
LAM et syndrome myélodysplasique (SMD) à haut risque		
NCT03661307 A la demande de M.D. Anderson Cancer Center	Etude de phase I/II évaluant l'efficacité du quizartinib en association à la décitabine et au vénétoclax chez les patients atteints de LAM ou de SMD à haut risque non traités ou en rechute	Date de début : 31 octobre 2018 Date estimée de fin : janvier 2026

NCT04128748 A la demande de M.D. Anderson Cancer Center	Etude de phase I/II évaluant la sécurité et la dose maximale tolérée de cytarabine liposomale et daunorubicine en association au quizartinib, chez les patients atteints de LAM ou de SMD à haut risque non traités ou en rechute	Date estimée de fin : décembre 2025
NCT04047641 A la demande de M.D. Anderson Cancer Center	Etude de phase I/II évaluant l'efficacité et la sécurité du quizartinib en association à la cladribine, l'idarubicine et la cytarabine pour le traitement d'induction des patients atteints de LAM ou de SMD nouvellement diagnostiqués ou en rechute/réfractaires	Date de début : 22 octobre 2019 Date estimée de fin : décembre 2025

4. Discussion

VANFLYTA (quizartinib) a démontré sa supériorité par rapport au placebo, administrés en association à la chimiothérapie standard pendant la phase d'induction et de consolidation et en monothérapie pendant la phase d'entretien, en termes de survie globale (SG) (suivi médian de 39,2 mois) : HR = 0,776, IC_{95%} = [0,615 ; 0,979] ; p = 0,032, population ITT.

Cependant, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de supériorité démontrée en termes de survie sans événement (HR = 0,916, IC_{95%} = [0,754 ; 1,114], p = 0,24), ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants (notamment le taux de réponse complète),
- l'absence de données robustes permettant de déterminer spécifiquement l'apport de VANFLYTA (quizartinib) aux différentes phases de traitement et notamment vis-à-vis de l'effet de l'allogreffe de CSH,
- l'impossibilité de distinguer l'apport du médicament en phase d'entretien, chez les patients ayant reçu une allogreffe et ceux ne l'ayant pas reçu,
- le profil de tolérance marqué par la survenue d'EIG notamment les infections (sepsis), d'EI cardiaques [notamment l'allongement de l'intervalle QT (13,6 % vs 4,1 %)] et la fréquence élevée d'arrêts de traitement après la survenue d'un EI dans le groupe quizartinib (20,4 % vs 8,6 %),
- le pourcentage plus élevé de décès dans le groupe quizartinib par rapport au placebo, notamment les décès précoces⁴¹ (5,7 % vs 3,4 % dans les 30 jours et 7,5 % vs 4,9 % dans les 60 jours), à cause de la survenue d'infections (sepsis, chocs septiques), en particulier chez les patients âgés de 65 ans ou plus,
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- l'absence de conclusion pouvant être tirée des résultats de la comparaison indirecte versus la midostaurine (RYDAPT) du fait de limites méthodologiques importantes.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de VANFLYTA (quizartinib) sur la mortalité. L'impact supplémentaire sur la morbidité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

⁴¹ La cause principale de ces décès précoces était la survenue d'EI notamment les infections (sepsis).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

VANFLYTA (quizartinib) est un traitement de première intention en association à un protocole de chimiothérapie standard d'induction et de consolidation, suivi d'un traitement d'entretien à base de VANFLYTA (quizartinib) en monothérapie chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3-ITD.

La Commission souligne toutefois qu'on ne dispose pas de données robustes permettant de quantifier l'apport de VANFLYTA (quizartinib) en phase d'entretien, chez les patients ayant reçu une allogreffe de CSH.

En l'absence de données robustes, la place de VANFLYTA (quizartinib) par rapport à RYDAPT (midostaurine) ne peut être déterminée.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les leucémies aiguës 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 médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu, en termes de mortalité, de l'ajout de VANFLYTA (quizartinib) aux chimiothérapies en phase d'induction et de consolidation suivi d'un traitement d'entretien par VANFLYTA (quizartinib) en monothérapie, par rapport aux chimiothérapies seules en phase d'induction et de consolidation. L'impact supplémentaire sur la morbidité n'est à ce jour pas démontré.
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

VANFLYTA (quizartinib) n'est pas 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 VANFLYTA 17,7 mg et 26,5 mg (quizartinib), comprimés pelliculés, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VANFLYTA 17,7 mg et 26,5 mg (quizartinib), comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- d'une démonstration de la supériorité de VANFLYTA (quizartinib) par rapport au placebo, administrés en association à la chimiothérapie standard pendant la phase d'induction et de consolidation et en monothérapie pendant la phase d'entretien, en termes de survie globale (HR = 0,776, IC_{95%} = [0,615 ; 0,979] ; p = 0,032),

et malgré :

- l'absence d'un gain démontré en termes de survie sans événement,
- l'absence de données robustes permettant de déterminer spécifiquement l'apport de VANFLYTA (quizartinib) aux différentes phases de traitement et notamment vis-à-vis de l'effet de l'allogreffe de CSH,
- l'absence de données robustes permettant de distinguer l'apport de VANFLYTA (quizartinib) en phase d'entretien, chez les patients ayant reçu une allogreffe et ceux ne l'ayant pas reçu, en l'absence de randomisation avant l'instauration du traitement d'entretien,
- un profil de tolérance marqué par la fréquence élevée de décès précoces (dans les 30 à 60 premiers jours), principalement liés à un excès de toxicité médullaire de l'adjonction de VANFLYTA (quizartinib) à la chimiothérapie intensive,
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie,
- l'impossibilité de déterminer la place de VANFLYTA (quizartinib) par rapport à RYDAPT (midostaurine), compte-tenu d'un développement concomitant,

la Commission considère que VANFLYTA 17,7 mg et 26,5 mg (quizartinib), comprimés pelliculés, en association aux chimiothérapies durant les phases d'induction et de consolidation puis administré en monothérapie comme traitement d'entretien, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), au même titre que RYDAPT (midostaurine), par rapport aux chimiothérapies d'induction et de consolidation administrées seules et sans phase d'entretien.

5.5 Population cible

La population cible de VANFLYTA (quizartinib) correspond aux patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3-ITD, pouvant recevoir une chimiothérapie d'induction standard.

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 2018⁹.

On ne dispose pas de données précises et robustes sur la part des patients atteints de LAM pouvant recevoir une chimiothérapie intensive. Néanmoins, le pourcentage des patients ayant reçu une chimiothérapie intensive en première ligne peut être estimé à partir des données du registre français DATAML (étude rétrospective des patients adultes atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée et suivis dans les centres hospitaliers universitaires de Bordeaux et de Toulouse entre le 1er janvier 2017 et le 31 décembre 2021). Ce pourcentage serait de 54 %, ce qui correspond à 1851 patients. Cette estimation semble cohérente avec les données de la littérature^{42,43} estimant le pourcentage des patients âgés qui seront candidats à une chimiothérapie d'induction standard à environ 60 %, ce qui correspond à 2057 patients¹⁶.

Le pourcentage de patients ayant une mutation du gène FLT3 est estimée à 30 % des patients atteints de LAM, la plus fréquente étant la mutation du gène FLT3-ITD retrouvée dans près de 25 % des LAM¹. Ainsi, la population cible de VANFLYTA (quizartinib) dans cette indication est estimée entre 463 et 514 patients par an.

La population cible de VANFLYTA (quizartinib) dans cette indication est estimée entre 470 et 520 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁴² Chang Y et al. Intensive versus less-intensive antileukemic therapy in older adults with acute myeloid leukemia: A systematic review. PLoS One. 2021 Mar 30;16(3):e0249087.

⁴³ Vey N et al. The benefit of induction chemotherapy in patients age ≥ 75 years. A retrospective study in 110 patients from a single institution. CANCER. 2004; 101(2): 325-331