

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
19 juillet 2017***Date d'examen par la Commission : 19 juillet 2017****trioxyde d'arsenic*****TRISENOX 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion****B/10 ampoules de 10 ml (CIP : 34009 563 620 5 9)**

Laboratoire TEVA SANTE

Code ATC	L01XX27 (autres agents antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« TRISENOX est indiqué pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne), caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor-alpha). »

SMR	<u>Important</u>
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la non-infériorité démontrée sur le critère de jugement principal de survie sans événement à 2 ans, - et du test de supériorité réalisé par la suite permettant de conclure à la supériorité de l'association ATRA-trioxyde d'arsenic par rapport à l'association ATRA-chimiothérapie, - de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et en qualité de vie, <p>la Commission considère que TRISENOX, en association à l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association ATRA-chimiothérapie dans l'indication de l'AMM.</p>
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TRISENOX en association à l'acide tout-trans-rétinoïque est un traitement de première intention pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) nouvellement diagnostiquée, caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 05/03/2002 Extension d'indication (objet de l'évaluation actuelle) : 14/11/2016 L'AMM est associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2016 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XX Autres agents antinéoplasiques L01XX27 trioxyde d'arsenic

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité TRISENOX (trioxyde d'arsenic) 1 mg/ml sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une nouvelle indication : l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne), caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor-alpha).

Le mécanisme d'action de TRISENOX n'est pas complètement élucidé. Le trioxyde d'arsenic induit in vitro des altérations morphologiques et des fragmentations de l'acide désoxyribonucléique (ADN) caractéristiques de l'apoptose des cellules NB4 humaines de la leucémie promyélocytaire. Il provoque également la lésion ou la dégradation de la protéine de fusion PML/RAR-alpha (cf. rubrique 5.1 du RCP).

TRISENOX dispose depuis le 5 mars 2002 d'une AMM dans l'induction de la rémission et de la consolidation chez les patients adultes atteints de LPA en rechute ou réfractaire. La Commission avait octroyé un SMR important et une ASMR II dans cette indication¹.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« TRISENOX est indiqué pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de :

- **leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne),**
- leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) en rechute/réfractaire (le traitement antérieur doit avoir comporté un rétinoïde et une chimiothérapie),

¹ Avis de la Commission du 18 septembre 2002, Site HAS. <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct021217.pdf> [accédé le 23/06/2017]

caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor-alpha).

Le taux de réponse des autres sous-types de leucémie aiguë myéloblastique au trioxyde d'arsenic n'a pas été examiné. »

04 POSOLOGIE

« TRISENOX doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des leucémies aiguës ; d'autre part, les procédures inhérentes aux contrôles particuliers tels que décrits dans la rubrique 4.4 du RCP doivent être suivies.

Posologie

La dose recommandée est identique pour les adultes et les sujets âgés.

Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquée

Plan du traitement d'induction

TRISENOX doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, injectée quotidiennement jusqu'à rémission complète. Si une rémission complète n'est pas intervenue après 60 jours, le traitement doit être interrompu.

Plan du traitement de consolidation

TRISENOX doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, 5 jours par semaine. Le traitement doit être poursuivi pendant 4 semaines, suivies de 4 semaines d'interruption, le nombre de cycles étant de 4 au total.

Suspension, modification et réinitiation de traitement

Le traitement par TRISENOX devra être suspendu temporairement avant le terme programmé du traitement, dès lors qu'une toxicité de grade 3 ou plus (National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria) est observée et jugée comme pouvant être liée au traitement par TRISENOX. Les patients présentant de telles réactions considérées comme liées à TRISENOX ne pourront reprendre le traitement qu'après résolution de l'effet toxique ou après retour à l'état initial de l'anomalie ayant provoqué l'interruption. Dans ce cas, le traitement devra reprendre à 50 % de la dose quotidienne précédente. Si l'effet toxique ne se reproduit pas dans les 7 jours suivant la reprise du traitement à la dose réduite, la dose quotidienne pourra repasser à 100 % de la dose originale. Le traitement sera abandonné chez les patients présentant une récurrence de la toxicité.

Pour des valeurs d'ECG et d'électrolytes anormales et pour l'hépatotoxicité, voir rubrique 4.4. du RCP. »

05 BESOIN MEDICAL

Les leucémies aiguës constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes ou lymphoïdes et par une altération de l'hématopoïèse.

Deux grands types de leucémies aiguës se distinguent en fonction de l'origine du précurseur hématopoïétique atteint : les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).²

² HAS, Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Leucémies aiguës de l'adulte, 2011. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/ald_30_gm_leucemies_aigues_adulte_web.pdf [accédé le 25/06/2017]

La leucémie aiguë promyélocytaire (LPA) est un sous-type des leucémies aiguës myéloblastiques dénommé variant M3 selon l'ancienne classification internationale FAB (France, Amérique, Grande-Bretagne) et dénommée LPA à translocation t (15 ; 17) (q22;q12) ; PML-RAR selon la classification de l'OMS.

La translocation t (15, 17) caractéristique de la LPA a pour conséquence une fusion du gène *PML* (*promyelocytic leukemia*) avec le gène du récepteur alpha de l'acide rétinoïque (*RAR-alpha*) donnant lieu à un gène chimérique PML/RARa. Ce remaniement chromosomique entraîne la synthèse d'un récepteur à l'acide rétinoïque anormal bloquant la différenciation des promyélocytes³.

La LPA est une leucémie relativement rare représentant 5 à 15 % des LAM et touchant tous les âges de la vie mais prédominant surtout chez l'adulte d'âge moyen (40 ans)⁴.

Le diagnostic de LAM est suspecté lors d'une complication clinique d'une ou des cytopénies (altération de l'état général, syndrome anémique, syndrome hémorragique, état infectieux).

La confirmation du diagnostic de LPA est essentiellement biologique avec la réalisation d'un hémogramme, d'un myélogramme mettant en évidence une blastose médullaire (avec un pourcentage de blastes médullaires par rapport aux cellules nucléées ≥ 20 %), d'une cytologie médullaire et d'un examen cytogénétique confirmant la translocation t (15 ; 17) ou d'une analyse moléculaire par RT-PCR confirmant la présence du transcrite PML/RARa.

Les facteurs de risques pronostics sont l'âge du patient (≥ 60 -65 ans), le taux initial de leucocytes et les co-morbidités (infections, diabète, maladie coronarienne, BPCO)⁵.

L'identification et le traitement rapide de la LPA sont essentiels car il s'agit d'une urgence vitale en raison d'un risque élevé de complications hémorragiques. Le taux de mortalité précoce est élevé (20 à 30 %⁶). En cas de suspicion de LPA, un traitement précoce par acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) est instauré en attente de la confirmation cytogénétique et moléculaire du diagnostic.

Lors d'une LPA nouvellement diagnostiquée, les patients reçoivent un traitement d'induction comportant l'association ATRA-chimiothérapie (anthracycline) associée ou non à de l'aracytine C jusqu'à rémission. L'association ATRA-chimiothérapie en traitement d'induction conduit à une rémission complète pour au moins 75 % des patients². Le traitement de consolidation repose sur l'utilisation de deux à trois cycles de chimiothérapies par anthracyclines associés à ATRA. Le pourcentage de patients présentant une persistance de la maladie t (15 ; 17) détectable nécessite un traitement d'entretien comportant une chimiothérapie ablative à long terme (methotrexate) et ATRA.

Suite à ces traitements, environ 15 % des patients présentent des risques de rechute et nécessitent un traitement de seconde ligne.

Chez les patients en rechute ou réfractaire, un traitement d'induction par ATO (trioxyde d'arsenic) est mis en place jusqu'à rémission complète. Ce traitement est poursuivi à un schéma posologique différent (traitement de consolidation). Les patients à très haut risque de rechute peuvent être candidats à l'allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques ou à une haute dose de chimiothérapie de consolidation avec retransfusion de cellules souches autologues.

Selon les recommandations du NCCN, l'association ATRA-ATO est recommandée en traitement d'induction et en traitement de consolidation chez les patients à risque faible ou intermédiaire

³ Orphanet, Leucémie aiguë promyélocytaire http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=520 [accédé le 28/06/2017]

⁴ Sanz M, Grimwade D., Tallman M.S. et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet, Blood. 2009; (113):1875-91

⁵ ESMO, Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 24. 2013 ; 24 : 138-43

⁶ Iland H.J., Seymour J.F., Wei A. Optimal approach for high-risk promyelocytic leukemia. Curr Opin Hematol. 2014; (21):102-113.

(numération leucocytaire $\leq 10,000/\mu\text{L}$) présentant une leucémie aigüe promyélocytaire nouvellement diagnostiquée avec l'association ATRA-chimiothérapie restant une alternative⁷.

Compte-tenu du caractère d'urgence vitale et de gravité de la maladie et malgré des options thérapeutiques disponibles dans le traitement des patients atteints de leucémie aigüe promyélocytaire, il existe un besoin de disposer de nouvelles alternatives médicamenteuses. De ce fait, le besoin est partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les médicaments actuellement utilisés dans la LPA nouvellement diagnostiquée en traitement d'induction et de rémission en association avec l'ATRA sont les anthracyclines (idarubicine, daunorubicine, mitoxantrone) +/- la cytarabine. Ces spécialités sont indiquées dans le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques, sans distinction de la présence de la translocation t (15 ; 17) et/ou de la présence du gène PML/RARa et sans distinction du niveau de risque des patients.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
ZAVEDOS et ses génériques (idarubicine) <i>Pfizer</i>	Non	Leucémie aiguë myéloblastique, non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, dans les circonstances suivantes : - chimiothérapie par voie intraveineuse et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées, - risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels.	26/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
CERUBIDINE (daunorubicine) <i>Sanofi-Aventis France</i>	Non	- Leucémies aiguës. - Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë. - Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.	02/02/2005 (RI)	Important	Sans objet	Oui
NOVANTRONE et ses génériques (mitoxantrone) <i>Meda Pharma</i>	Non	Leucémies aiguës myéloïdes: utilisée seule, la mitoxantrone permet d'obtenir un taux de réponse complète de 30 à 50 % chez des patients en rechute. L'association à d'autres produits anticancéreux tels que la cytosine arabinoside permet d'augmenter le taux de réponse.	20/07/2011 (RAD)	Important	Sans objet	Oui
ARACYTINE et ses génériques (cytarabine) <i>Pfizer</i>	Non	- Leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant. - Leucémies aiguës lymphoblastiques et localisation méningée de la maladie. - Transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques et des myélodysplasies. »	06/01/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

⁷ NCCN Guidelines Version 3.2017. Acute Promyelocytic Leukemia.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf [accédé le 28/06/17]

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

- AMM à l'étranger: TRISENOX a l'AMM en Europe dans l'extension d'indication de la leucémie aigüe promyélocytaire en première ligne.
- Prise en charge à l'étranger:

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (15/11/2016)	LPA en Première ligne
Pays-Bas	Oui (15/11/2016)	
Italie	Oui (10/07/2014)	
Espagne	En cours d'évaluation	
Royaume-Uni	En cours d'évaluation	
Belgique	En cours d'évaluation	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni des données d'efficacité issues de la littérature évaluant le traitement par TRISENOX en première ligne des patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire :

- l'étude pivot APL0406 de phase III⁸ et son extension de cohorte⁹.
- l'étude support AML17 de phase III¹⁰ ayant inclus également des patients atteints de LPA à haut risque, ce qui ne correspond pas à l'indication de l'AMM et des patients traités à une posologie différente de l'AMM (0,3mg/kg/j pendant 5 jours puis 0,25 mg/kg deux fois par semaine pour les semaines 2 à 8...). Compte-tenu du fait que la population cible n'est pas celle de l'AMM, cette étude ne sera pas retenue.
- une méta-analyse comparant¹¹ 8 études (6 études cliniques randomisées et 2 études cliniques prospectives comparatives) évaluant l'efficacité de l'association ATRA-ATO versus ATRA en monothérapie en première ligne de traitement chez des patients atteints de LPA. Cinq de ces études ont inclus des patients traités à une posologie d'ATO différente de l'AMM et par conséquent, cette méta-analyse ne peut être retenue.
- une revue systématique de la littérature identifiant 2 études^{12,13} évaluant l'association ATRA-ATO en première ligne de traitement chez des patients atteints de LPA dont un pourcentage de patients

⁸ Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2013; 369:111-21.

⁹ Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. J Clin Oncol. 2016 ; 35 : 605-12

¹⁰ Burnett AK, Russell NH, Hills RK et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015; 16:1295-305.

¹¹ Ma H, Yang J. Insights into the All-trans-Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Combination Treatment for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. Acta Haematol. 2015; (134) :101-8.

¹² Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. Blood 2006; (107):3469-73.

¹³ Eghtedar A, Rodriguez I, Kantarjian H et al. Incidence of secondary neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with All-Trans- Retinoic Acid plus chemotherapy or with all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide. Leuk Lymphoma 2015 ; (56) :1342-5.

à haut risque non négligeable (43 % dans une des études et 31 % dans l'autre). Ces deux études ne seront donc pas également retenues.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude APL0406 – Cohorte initiale

8.1.1.1 Méthode

L'étude APL0406 de phase III, randomisée en ouvert, prospective, de non-infériorité, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association ATRA-ATO versus ATRA-chimiothérapie en première ligne chez des patients atteints de leucémie aigüe promyélocytaire.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude APL0406

Etude	APL0406 ⁵
Dates et lieux	D'octobre 2007 à septembre 2010 67 centres dans 3 pays : Autriche et Allemagne (27 centres), Italie (40 centres)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - LPA nouvellement diagnostiquée par cytomorphologie, confirmée par analyse moléculaire - Age ≥ 18 ans et < 71 ans - Score de performance OMS ≤ 2 - Taux de globules blancs au diagnostic ≤ 10.10⁹/L - Bilirubine sérique totale ≤ 3,0 mg/dL - Créatininémie ≤ 3,0 mg/dL
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Autre tumeur maligne active à la randomisation - Absence de diagnostic génétique confirmé - Arythmie significative - Neuropathie - Autres contre-indications cardiaque à la chimiothérapie intensive (FEVG < 50%) - Infections sévères non contrôlées - Infections cardiaques ou pulmonaires sévères non contrôlées - Femme enceinte ou allaitante - Anomalies à l'ECG
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p>Les patients ont été inclus selon une randomisation centralisée (1 :1) stratifiée par centre en deux groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe ATRA-ATO : <ul style="list-style-type: none"> o Induction (jusqu'à la rémission complète ou jusqu'à 60 jours) : ATRA per os 45 mg/m²/j + ATO IV 0,15mg/kg/j o Consolidation : ATO 0,15mg/kg/j 5j/semaine (4 semaines avec puis 4 semaines sans) pendant 4 cycles et ATRA 45 mg/m²/j (2 semaines avec puis 2 semaines sans) pendant 7 cycles - Groupe ATRA-chimiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> o Induction (jusqu'à la rémission complète ou jusqu'à 60 jours) : ATRA per os 45 mg/m²/j + idarubicine IV 12 mg/m²/j à J2, J4, J6 et J8 de la phase d'induction o Consolidation : trois cycles d'anthracyclines : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1^{er} cycle : idarubicine 5 mg/ m²/j de J1 à J4 et ATRA 45 mg/m²/j pendant 15 jours ▪ 2nd cycle : mitoxantrone IV 10 mg/m²/j de J1 à J5 et ATRA 45 mg/m²/j pendant 15 jours ▪ 3^{ème} cycle : idarubicine 12 mg/m²/j à J1 et ATRA 45 mg/m²/j pendant 15 jours o Les patients testés négatifs par PCR-RT à la présence du gène PML/RAR-alpha à la suite du troisième cycle de consolidation ont été retirés pour recevoir pendant deux ans un traitement d'entretien à base de méthotrexate 15mg/m²/semaine, 6-mercaptopurine 50mg/m²/j et ATRA 45 mg/m²/j pendant 15 jours tous les 3 mois. <p><u>Traitements co-administrés</u> La prednisone (0,5 mg/kg/j) a été administrée du jour 1 à la fin de l'induction afin de prévenir les syndromes de différenciation. Lorsqu'un syndrome de différenciation était suspecté, de la dexaméthasone était administrée à la place de la prednisone. L'hydroxyurée était permise chez les patients développant des hyperleucocytoses et arrêtée dès retour à la normale des valeurs biologiques. Dès manifestations précoce du syndrome de différenciation, l'ATRA, l'ATO ou les deux étaient temporairement arrêtés et de la dexaméthasone était administrée à la dose de 10 mg</p>

	toutes les 12 heures jusqu'à disparition des signes et des symptômes dans les 3 jours.
Critère de jugement principal	Survie sans événement à 2 ans après le diagnostic ¹⁴
Critères secondaires de jugement	Les principaux critères secondaires de jugement ont été ¹⁵ : <ul style="list-style-type: none"> - taux de rémission hématologique complète après le traitement d'induction - survie globale - incidence cumulée des rechutes - toxicités hématologiques et non hématologiques¹⁶ - taux de rémission moléculaire après le 3^{ème} cycle de consolidation - cinétique de la maladie résiduelle minimale - durée d'hospitalisation - qualité de vie à la fin de la phase d'induction et à la fin du 3^{ème} cycle de consolidation (évalué par le questionnaire EORTC QLQ-C30¹⁷)
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Un nombre de 162 patients a été calculé selon la méthode de Farrington and Manning afin de démontrer la non-infériorité entre les deux groupes sur le critère de jugement principal avec une puissance de 92 %, un risque alpha bilatéral de 0,05 et des taux de survie sans événement à 2 ans de 85 % et 95 % respectivement dans le groupe ATRA-chimiothérapie et dans le groupe ATRA-ATO.
Analyse statistique	L'analyse a été réalisée sur la population ITT pour l'ensemble des critères ainsi que sur la population per-protocole pour le critère principal. Pour la survie sans événement à 2 ans après le diagnostic, la non-infériorité de ATRA-ATO versus ATRA-chimiothérapie était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les taux de survie sans événement à 2 ans était <u>supérieure à -5%</u> . Des analyses de sensibilité ont été réalisées chez les patients n'ayant pas pu être évalués, avec l'hypothèse soit d'un résultat faible pour tous les patients, soit d'un résultat favorable pour tous les patients soit d'un résultat faible pour les patients du groupe ATRA-ATO et favorable pour les patients du groupe ATRA-chimiothérapie.

8.1.1.2 Résultats

Exposition au traitement

Au total, 156 patients ont été randomisés dans les deux groupes de traitement parmi lesquels 77 dans le groupe ATRA-ATO et 79 dans le groupe ATRA-chimiothérapie (population ITT).

Parmi les 77 patients dans le groupe ATRA-ATO et 79 dans le groupe ATRA-chimiothérapie inclus dans la phase d'induction :

- 73 patients ont été inclus dans la phase de consolidation dans chaque groupe de traitement
- 67 patients dans le groupe ATRA-chimiothérapie ont été inclus dans la phase d'entretien

Dans le groupe ATRA-ATO, 11 patients ont arrêtés le traitement (4 avant la phase de consolidation et 7 après la phase de consolidation) et 1 patient est décédé.

Dans le groupe ATRA-chimiothérapie, 7 patients ont arrêtés le traitement (2 avant la phase de consolidation, 3 après la phase de consolidation et 2 pendant la phase de maintenance) et 7 patients sont décédés.

Au total, à 24 mois, 66 patients dans le groupe ATRA-ATO et 72 patients dans le groupe ATRA-chimiothérapie étaient adhérents au protocole.

¹⁴ L'échec au traitement était défini par l'un des critères suivants : absence de rémission hématologique complète après le traitement d'induction, absence de rémission moléculaire complète après les trois cycles de consolidation, rechute moléculaire, rechute hématologique ou décès. Les critères de rémission hématologique complète et de rechute hématologique ont été définis selon les définitions du National Cancer Institute workshop (cf. annexe)

¹⁵ Les critères de réponses sont issus des critères de l'International Working Group (IWG) détaillés en annexe.

¹⁶ selon la NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, v3

¹⁷ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) comprend 30 items en lien avec différentes échelles : 5 échelles fonctionnelles (physique, rôle, émotionnelle, cognitive et sociale), une échelle de qualité de vie globale, 3 échelles de symptômes (fatigue, nausée et vomissements, et douleur) et 6 items sur différents thèmes (dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières).

Caractéristiques des patients

L'âge médian des patients était de 45 ans et la moitié des patients étaient des hommes. Le pourcentage de patients présentant un niveau de risque faible était plus élevé chez les patients du groupe ATRA-ATO que chez les patients du groupe ATRA-chimiothérapie (43 % versus 34 %). Les autres caractéristiques étaient similaires entre les deux groupes (cf. tableau 2)

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie chez les patients inclus dans l'étude APL-0406 (population ITT)

Caractéristiques		ATRA-ATO (n=77)	ATRA-Chimiothérapie (n=79)
Âge, ans	Médiane (Min-Max)	44,6 (19,1–70,2)	46,6 (18,7–70,2)
Sexe, n (%)			
Hommes		40 (52)	36 (46)
Femmes		37 (48)	43 (54)
Leucocytes, $\times 10^9/L$	Médiane (Min-Max)	1,49 (0,32–10,00)	1,60 (0,30–9,61)
Plaquettes, $\times 10^9/L$	Médiane (Min-Max)	31 (3–224)	27 (3–236)
Niveau de risque ^a n (%)			
Faible		33 (43)	27 (34)
Intermédiaire		44 (57)	52 (66)
Isoforme de <i>PML-RARA</i> , n (%)			
Long		45 (58)	48 (61)
Court		31 (40)	29 (37)
Données manquantes		1 (1)	2 (3)
Mutation <i>FLT3-ITD</i> , n/N (%)		14/65 (22)	16/63 (25)

^a Risque faible : leucocytes $\leq 10 \times 10^9/L$ et plaquettes $> 40 \times 10^9/L$; Risque intermédiaire : leucocytes $\leq 10 \times 10^9/L$ et plaquettes $\leq 40 \times 10^9/L$.

Efficacité sur le critère de jugement principal

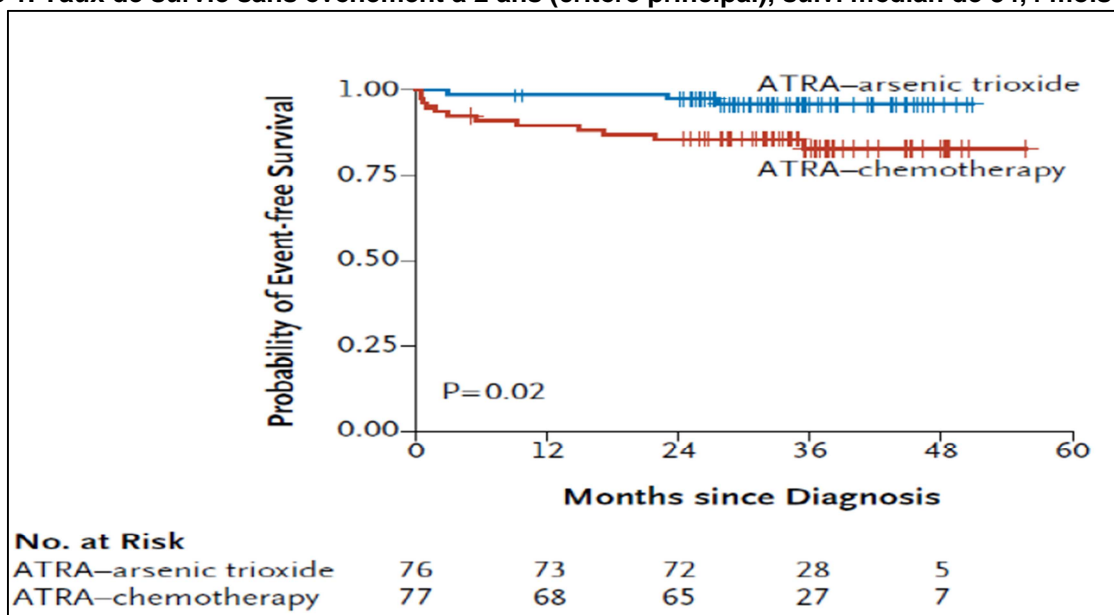
Parmi les 156 patients de la population ITT, 4 % (n=6) n'ont pas pu être évalués à 24 mois car l'évaluation moléculaire n'a pas été réalisée après le 3^{ème} cycle de consolidation ou le suivi a été insuffisant. Les 150 patients (74 patients dans le groupe ATRA-ATO et 76 patients dans le groupe ATRA-chimiothérapie) évalués pour l'efficacité ont défini la population mITT (modified-ITT).

A l'issu d'un suivi médian de 34,4 mois, la non-infériorité en terme de taux de survie sans évènement à 2 ans dans le groupe ATRA-ATO et dans le groupe ATRA-chimiothérapie a été démontrée avec des taux respectifs de 97 % et 86 % soit une différence de 11 % (IC_{95%} : [2-22], $p < 0,001$) dans la population mITT.

La non-infériorité en terme de taux de survie sans évènement à 2 ans dans le groupe ATRA-ATO et dans le groupe ATRA-chimiothérapie a également été démontrée dans la population per protocole avec des taux respectifs de 97 % et 85 % soit une différence de 12 % (IC_{95%} : [2-23], $p < 0,001$).

Bien qu'aucune hiérarchisation des tests statistiques ne semble avoir été définie, le résultat du test statistique de supériorité (population mITT) apparaît significatif ($p=0,02$) sur ce critère principal.

Figure 1. Taux de survie sans évènement à 2 ans (critère principal), suivi médian de 34,4 mois



Critères de jugement secondaires

Pour les critères secondaires et en l'absence de hiérarchisation, les résultats correspondants n'ont qu'une portée de nature exclusivement exploratoire.

A l'issue d'un suivi médian de 34,4 mois, la survie globale à 2 ans a été de 99 % dans le groupe ATRA-ATO et 91 % dans le groupe ATRA- chimiothérapie (p =0,02).

Il n'y a pas eu de différence significative observée entre les deux groupes pour les autres critères de jugement secondaire (cf. tableau 3).

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaire de l'étude APL0406 (cohorte initiale) à un suivi médian de 34,4 mois (population ITT)

	Groupe ATRA-ATO N=77	Groupe ATRA- chimiothérapie N=79	Valeur de p
Critères de jugement secondaires			
Survie globale à 2 ans, % [IC _{95%}]	99 [96 ; 100]	91 [85 ; 97]	0,02
Taux de rémission complète hématologique après l'induction, %(n/N)	100 (77/77)	95 (75/79)	0,12
Incidence cumulée des récidives à 2 ans % [IC _{95%}]	1 [0-4]	6 [0-11]	0,24
Taux de survie en rémission à 2 ans % [IC _{95%}]	97 [94 ; 100]	90 [84-97]	0,11

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 %

Les résultats sont issus de la population ITT ayant des données évaluables.

Analyse de la cohorte initiale après un suivi de 50 mois

Une analyse de la cohorte initiale avec un suivi médian de 53 mois suggère un taux de survie sans évènement à 50 mois de 96 % dans le groupe ATRA-ATO et 81 % dans le groupe ATRA- chimiothérapie.

Extension de cohorte

A l'issue de la première phase où la non-infériorité a été démontrée, l'étude a été étendue par un recrutement de 114 patients supplémentaires et a démarrée à nouveau afin d'évaluer un item (la fatigue) parmi 30 items que compte l'évaluation de la qualité de vie par score EORTC-QLQ-C30. Compte-tenu de la méthodologie suivie, les données de cette analyse ne seront pas retenues.

08.2 Qualité de vie

Compte tenu du caractère ouvert de l'étude versée au dossier et du caractère exploratoire du critère secondaire de qualité de vie, les données disponibles ne permettent pas de retenir une conclusion fiable sur l'évaluation de la qualité de vie.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'EPAR

Selon l'EPAR, les événements indésirables (EI) graves notés dans l'étude APL0406 ont été de 43 dans le groupe ATRA-ATO et 52 dans le groupe ATRA-chimiothérapie.

Un avantage dans le groupe ATRA-ATO par rapport au groupe ATRA-chimiothérapie a été observé en termes d'infections/complications infectieuses ainsi que de neutropénie fébrile et de fièvre observées chez 11 versus 3 patients dans les groupes ATRA/chimiothérapie et ATRA-ATO respectivement.

En revanche, dans le groupe traité par ATRA-ATO, il a été noté un pourcentage plus important de toxicité hépatique. Cet événement a été inclus dans le RCP avec une augmentation de grade 3-4 des transaminases qui a été de 44 % dans le groupe ATRA-ATO versus 3 % dans le groupe ATRA-chimiothérapie. Il n'y a cependant pas eu d'insuffisance hépatique aigüe ou de décès attribué à cet événement durant l'étude.

Dans l'étude APL0406, avec un suivi de 34 mois (n=156 patients), le nombre de décès a été de 1 dans le groupe ATRA-ATO et 7 dans le groupe ATRA-chimiothérapie.

8.3.2 Données issues du RCP

« Lors des essais cliniques, des effets indésirables rapportés de CTC (critères de toxicité courants) de grade 3 et 4 sont intervenus chez 37 % des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire. Les effets les plus couramment rapportés étaient les suivants : hyperglycémie, hypokaliémie, neutropénie et augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT). Une hyperleucocytose a été observée chez 50 % des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire, d'après les bilans hématologiques.

Les effets indésirables sérieux étaient fréquents (1-10 %) et attendus dans cette population atteinte de LPA en rechute/réfractaire. Les effets indésirables sérieux imputés au trioxyde d'arsenic étaient un syndrome de différenciation LPA (3), une hyperleucocytose (3), une prolongation de l'intervalle QT (4, dont 1 avec torsade de pointes), une fibrillation/un flutter auriculaire (1), une hyperglycémie (2) et différents effets indésirables sérieux à type d'hémorragies, d'infections, de douleur, de diarrhée et de nausées.

En général, les événements indésirables survenant sous traitement tendaient à diminuer avec le temps chez les patients atteints de LPA en rechute/réfractaire, peut-être suite à l'amélioration de la maladie traitée. Les patients avaient tendance à mieux tolérer le traitement de consolidation et d'entretien que le traitement d'induction. Cela provient probablement de l'effet confondant créé autour des événements indésirables par le processus pathologique mal contrôlé, au début du traitement, ainsi que par les nombreux traitements concomitants indispensables pour maîtriser les symptômes et la morbidité.

Lors d'un essai de non-infériorité multicentrique de phase III, comparant la trétinoïne (ou acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) associée à une chimiothérapie avec la trétinoïne associée au trioxyde d'arsenic chez des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée (étude APL0406; voir également rubrique 5.1), des effets indésirables graves comprenant hépatotoxicité, thrombocytopenie, neutropénie et prolongation du QTc ont été observés chez des patients traités par trioxyde d'arsenic.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Syndrome de différenciation

Pendant le traitement par TRISENOX, 14 des 52 patients des études sur la LPA en rechute ont présenté un ou plusieurs symptômes du syndrome de différenciation LPA, caractérisé par une fièvre, une dyspnée, une prise de poids, des infiltrats pulmonaires et des épanchements pleuraux ou péricardiques, avec ou sans hyperleucocytose (voir rubrique 4.4). Vingt-sept patients avaient une hyperleucocytose ($GB \geq 10 \times 10^3/\mu L$) pendant le traitement d'induction, dont 4 une valeur $> 100\,000/\mu L$. Le nombre de GB à la visite de référence n'était pas corrélé au développement ultérieur d'une hyperleucocytose pendant l'étude, et les nombres de GB pendant le traitement de consolidation n'étaient pas aussi élevés que pendant le traitement d'induction. Dans ces études, l'hyperleucocytose n'a fait l'objet d'aucune chimiothérapie. Les médicaments utilisés pour réduire le nombre de globules blancs aggravent souvent les toxicités associées à l'hyperleucocytose et aucune stratégie standard ne s'est révélée efficace. Un patient traité dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation est décédé d'un ictus cérébral dû à l'hyperleucocytose, après une chimiothérapie visant à réduire le nombre de GB. L'attitude conseillée est un attentisme prudent, en n'intervenant que dans certains cas particulièrement sélectionnés.

Dans les études majeures en situation de rechute, la mortalité par coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) était très fréquente ($> 10\%$), ce qui est conforme aux taux de mortalité précoce rapportés dans la littérature.

Un syndrome de différenciation a été observé chez 19 % des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée, dont 5 cas sévères.

Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance réalisé après commercialisation, un syndrome de différenciation, comme le syndrome de l'acide rétinoïque, a également été rapporté lors du traitement de cancers autres que la LPA par TRISENOX.

Prolongation de l'intervalle QT

Le trioxyde d'arsenic est susceptible d'entraîner une prolongation de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4), laquelle peut conduire à une arythmie ventriculaire du type torsade de pointes, qui peut être fatale. Le risque de torsade de pointes est lié à différents facteurs : degré de prolongation de l'intervalle QT, administration concomitante de médicaments prolongeant l'intervalle QT, antécédents de torsade de pointes, prolongation préexistante de l'intervalle QT, insuffisance cardiaque congestive, administration de diurétiques d'élimination potassique ou autres pathologies donnant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie. Une patiente (recevant plusieurs médicaments concomitants, dont l'amphotéricine B) a présenté un phénomène de torsade de pointes asymptomatique pendant le traitement d'induction d'une rechute de LPA par le trioxyde d'arsenic. Elle est passée au traitement de consolidation sans autre manifestation de prolongation de l'intervalle QT.

Une prolongation de l'intervalle QTc a été observée chez 15,6 % des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée. Il a été mis fin au traitement d'induction chez un patient en raison d'une prolongation sévère de l'intervalle QTc et d'anomalies électrolytiques le troisième jour du traitement.

Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique, caractérisée par des paresthésies/dysesthésies, est un effet courant et bien connu de l'arsenic présent dans l'environnement. Seuls 2 patients atteints de LPA en rechute/réfractaire ont arrêté précocement le traitement en raison de cet événement indésirable et un a continué à recevoir TRISENOX dans le cadre d'un protocole ultérieur. Quarante-quatre pour cent des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire ont présenté des symptômes pouvant être associés à une neuropathie, la plupart ont été légers à modérés et ont régressé après l'arrêt du traitement par TRISENOX.

Hépatotoxicité (grade 3-4)

Chez 63,2 % des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée, des toxicités hépatiques de grade 3 ou 4 sont survenues pendant le traitement d'induction ou de consolidation par TRISENOX en association avec la tréinoïne. Cependant, ces toxicités ont disparu après l'arrêt temporaire de TRISENOX, de la tréinoïne, ou des deux (voir rubrique 4.4).

Toxicité hématologique et gastro-intestinale

Des toxicités gastro-intestinales, des neutropénies de grade 3 ou 4 et des thrombocytopénies de grade 3 ou 4 sont survenues chez des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire

nouvellement diagnostiquée. Elles ont toutefois été 2,2 fois moins fréquentes chez les patients traités par TRISENOX en association avec la trétinoïne que chez ceux traités par trétinoïne et chimiothérapie. »

8.3.3 Données issues du PGR

TRISENOX fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à l'utilisation du trioxyde d'arsenic qui sont :

- Risques importants identifiés : syndrome de différenciation de la LPA, dyscrasie sanguine (y compris hyperleucocytose), anomalies de l'ECG : allongement de l'intervalle QT/QTc et bloc auriculo-ventriculaire complet, élévation des enzymes hépatiques
- Risques potentiels importants : effet embryotoxique et tératogénique au cours de la grossesse, réactions indésirables graves chez les nourrissons, carcinogénicité
- Risques potentiels importants d'interactions médicamenteuses : Interactions potentielles du trioxyde d'arsenic avec : médicaments connus pour provoquer une hypokaliémie ou une hypomagnésémie, médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc
- Information manquante : influence sur la fertilité, utilisation chez les patients pédiatriques de moins de 4 ans, utilisation chez les patients insuffisants rénaux, utilisation chez les patients insuffisants hépatiques, tolérance à long terme

08.4 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance dans l'indication induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne), caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor-alpha) sont issues d'une étude de phase III (étude APL 0406) randomisée en ouvert, de non-infériorité. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association ATRA-ATO versus ATRA-chimiothérapie en première ligne chez des patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire.

A l'issu d'un suivi médian de 34,4 mois, la non-infériorité en terme de taux de survie sans événement à 2 ans dans le groupe ATRA-ATO et dans le groupe ATRA-chimiothérapie a été démontrée avec des taux respectifs de 97 % et 86 % soit une différence de 11 % (IC_{95%} : [2-22], p< 0,001) dans la population mITT.

La non-infériorité en terme de taux de survie sans événement à 2 ans dans le groupe ATRA-ATO et dans le groupe ATRA-chimiothérapie a également été démontrée dans la population per protocole avec des taux respectifs de 97 % et 85 % soit une différence de 12 % (IC_{95%} : [2-23], p< 0,001). Bien qu'aucune hiérarchisation des tests statistiques ne semble avoir été définie, le résultat du test statistique de supériorité (population mITT) apparaît significatif (p=0,02) sur ce critère principal. Pour les critères secondaires et en l'absence de hiérarchisation, les résultats correspondants n'ont qu'une portée de nature exclusivement exploratoire.

Selon l'EPAR, les événements indésirables (EI) graves notés dans l'étude APL0406 ont été de 43 dans le groupe ATRA-ATO et 52 dans le groupe ATRA-chimiothérapie.

Un avantage dans le groupe ATRA-ATO par rapport au groupe ATRA-chimiothérapie a été observé en termes d'infections/complications infectieuses ainsi que de neutropénie fébrile et de fièvre observées chez 11 versus 3 patients dans les groupes ATRA/chimiothérapie et ATRA-ATO respectivement.

En revanche, dans le groupe traité par ATRA-ATO, il a été noté un pourcentage plus important de toxicité hépatique. Cet événement a été inclus dans le RCP avec une augmentation de grade 3-4 des transaminases qui a été de 44 % dans le groupe ATRA-ATO versus 3 % dans le groupe ATRA-chimiothérapie. Il n'y a cependant pas eu d'insuffisance hépatique aiguë ou de décès attribué à cet événement durant l'étude.

Compte tenu de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ou en qualité de vie, il n'est pas attendu un impact de TRISENOX sur la morbi/mortalité.

08.5 Programme d'études

Dans le cadre des mesures de pharmacovigilance, une étude de sécurité à long terme post-AMM (PASS) sera conduite chez les patients atteints de leucémie aigüe promyélocytaire traités par TRISENOX. L'objectif de cette étude sera d'évaluer la tolérance à long-terme de l'association ATRA-ATO chez les patients nouvellement diagnostiqués atteints de LPA de risque faible à intermédiaire dans les conditions de vie réelle. Les dates prévues de soumission des rapports sont : Q4 2019 et Q4 2021 (rapports intermédiaires) et Q2 2023 (rapport final).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Lors d'une LPA nouvellement diagnostiquée, les patients reçoivent un traitement d'induction comportant l'association ATRA-chimiothérapie (anthracycline) associée ou non à de l'aracytine C jusqu'à rémission. L'association ATRA-chimiothérapie en traitement d'induction conduit à une rémission complète pour au moins 75 % des patients². Le traitement de consolidation repose sur l'utilisation de deux à trois cycles de chimiothérapies par anthracyclines associés à ATRA. Le pourcentage de patients présentant une persistance de la maladie t (15 ; 17) détectable nécessite un traitement d'entretien comportant une chimiothérapie ablative à long terme (méthotrexate) et ATRA.

Suite à ces traitements, environ 15 % des patients présentent des risques de rechute et nécessitent un traitement de seconde ligne.

Chez les patients en rechute ou réfractaire, un traitement d'induction par ATO est mis en place jusqu'à rémission complète. Ce traitement est poursuivi à un schéma posologique différent (traitement de consolidation). Les patients à très haut risque de rechute peuvent être candidats à allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques ou à une haute dose de chimiothérapie de consolidation avec retransfusion de cellules souches autologues.

Selon les recommandations du NCCN, l'association ATRA-ATO est recommandée en traitement d'induction et en traitement de consolidation chez les patients à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire $\leq 10,000/\mu\text{L}$) présentant une leucémie aigüe promyélocytaire nouvellement diagnostiquée avec l'association ATRA-chimiothérapie restant une alternative¹⁸.

La place de TRISENOX dans la stratégie thérapeutique

TRISENOX en association à l'acide tout-trans-rétinoïque est un traitement de première intention pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) nouvellement diagnostiquée, caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha.

¹⁸ NCCN Guidelines Version 3.2017. Acute Promyelocytic Leukemia.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf [accédé le 28/06/17]

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La leucémie aiguë promyélocytaire engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

- ▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la pathologie,
- sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- des données d'efficacité et de tolérance issues d'une étude de non-infériorité en ouvert avec un niveau de démonstration peu optimal,
- l'absence d'impact démontré sur la survie globale et la qualité de vie,

TRISENOX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRISENOX est important dans l'indication pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne), caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor-alpha).

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la non-infériorité démontrée sur le critère de jugement principal de survie sans événement à 2 ans,
- et du test de supériorité réalisé par la suite permettant de conclure à la supériorité de l'association ATRA-trioxyde d'arsenic par rapport à l'association ATRA-chimiothérapie,
- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale et en qualité de vie,

la Commission considère que TRISENOX en association à l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'association ATRA-chimiothérapie dans l'indication de l'AMM.

010.3 Population cible

Les données de prévalence ne sont pas disponibles ; l'estimation de la population cible est donc faite à partir de l'incidence de cette pathologie.

La population cible de TRISENOX est représentée par les patients atteints de leucémie aiguë promyélocytaire en première ligne de traitement. Selon les données publiées par l'INCA en 2013,

le nombre de cas incidents en 2012 a été de 193 patients¹⁹. Les patients à risque faible ou intermédiaire représentent environ 75 % de cette population, c'est-à-dire environ 150 nouveaux patients par an²⁰.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

¹⁹ Avis de la Commission du 5 octobre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15362_VESANOID_PIS_REEV_Avis2_CT15362.pdf [accédé le 23/06/2017]

²⁰ EPAR de Trisenox. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000388/WC500220071.pdf [accédé le 29/06/2017]

ANNEXE : DÉFINITIONS DES CRITÈRES PRINCIPAUX ET SECONDAIRES DE JUGEMENT

Tableau 4. Evaluation des réponses

Réponses hématologiques	Définitions
Rémission hématologique complète	<p>- Rémission complète : < 5% de blastes dans un échantillon de moelle et avec au moins 200 cellules nucléés. Absence de corps de Auer ou de persistance de la maladie extra médullaire, et un nombre absolu de neutrophiles (NAN) > 1,000/L et des plaquettes > 100,000/L.</p> <p>- Rémission morphologique complète : tous les critères de la rémission complète excepté pour la neutropénie résiduelle (< 1,000/μL) ou la thrombopénie (<100,000/μL).</p>
Maladie résistante	Ensemble des patients n'ayant pas atteint une réponse hématologique complète et n'étant pas décédés pendant la phase d'induction
Réponses moléculaires	Définitions
Rémission moléculaire complète	Absence du gène hybride transcrit PML-RARa par RT-PCR dans un échantillon de moelle osseuse collecté à la fin du 3 ^{ème} cycle de consolidation (dans chaque groupe), en utilisant une RT-PCR de sensibilité comprise entre 10 ⁻³ et 10 ⁻⁴ cellules positives.
Maladie moléculaire résistante	Définie comme la persistance du gène hybride transcrit PML-RARa dans la moelle osseuse à la fin du 3 ^{ème} cycle de consolidation. La résistance moléculaire doit être toujours confirmée dans deux échantillons de moelle consécutifs effectués à 2 semaines d'intervalle, avec une seconde positivité confirmée par un laboratoire national de référence.
Autres réponses	Définitions
Décès induits	Ensemble des patients décédés durant la phase d'induction, avant l'atteinte d'une réponse complète
Taux de survie en rémission	Délai entre la rémission hématologique complète et la rechute (moléculaire ou hématologique), la persistance d'une PCR positive après le traitement de consolidation ou le décès. Les patients toujours vivants et en première réponse moléculaire complète ont été censurés à la date de la visite de suivi la plus récente.

Tableau 5. Evaluation des rechutes

Types de rechutes	Définitions
Rechute hématologique	Réapparition de > 5 % de promyélocytes anormaux dans la moelle osseuse durant la période de suivi, associé à une RT-PCR positive au gène hybride PML-RARa.
Rechute moléculaire	Conversion de la RT-PCR négative en positive au gène hybride PML-RARa dans la moelle osseuse durant la période après les trois cycles de consolidation, confirmé dans deux échantillons successifs de moelle osseuse collectés à 2 semaines d'intervalle avec une seconde positivité confirmée par un laboratoire national de référence, avec une persistance de la réponse hématologique et morphologique complète.
Rechute extramédullaire	Basée sur le diagnostic tissulaire et/ou examen cytologique de LCR dans le cas de rechute méningée. La rechute extramédullaire de LPA est obtenue génétiquement par RT-PCR ou par coloration anti-PML.