

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Azacitidine
ONUREG****Comprimés pelliculés****Demande d'autorisation d'accès précoce pour
une indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 15 septembre 2021**

- ➔ **Maladie : Leucémie aiguë myéloïde**
- ➔ **Secteur : hôpital**

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans le **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 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 (GCSH).

Sommaire

01	Contexte	3
02	Indication	4
03	Posologie	4
04	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique	4
04.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
04.2	Existence de traitements appropriés	5
04.3	Mise en œuvre du traitement	11
04.4	Efficacité et sécurité fortement présumée de la spécialité	11
04.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	12
05	Conclusions de la Commission	17
06	Recommandations de la Commission	17
07	Informations administratives et réglementaires	18

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM des spécialités ONUREG 200 mg et 300 mg, comprimés pelliculés (azacitidine) dans l'indication de son AMM dans le « 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 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 (GCSH) », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

ONUREG est la forme orale de l'azacitidine, un analogue nucléosidique de la cytidine, disposant d'une activité antileucémique liée à son action d'inhibiteur de l'ADN/ARN méthyltransférase et de modificateur épigénétique.

Les spécialités ONUREG, comprimés pelliculés (azacitidine) ont obtenu une AMM dans cette indication par procédure centralisée le 17 juin 2021. Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence.

Les spécialités ONUREG, comprimés pelliculés (azacitidine) ont fait l'objet d'une ATU nominative depuis le 29 janvier 2021 puis d'une ATU de cohorte depuis le 19 mars 2021 dans l'indication « traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec une récupération incomplète de la formule sanguine (RCi) après un traitement d'induction avec ou sans traitement de consolidation et **qui ne sont pas éligibles** à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) », avec une date de fin des autorisations temporaires d'utilisation fixée au 14 septembre 2021. D'après les données fournies par le laboratoire à la date de l'évaluation, 13 patients ont été inclus dans l'ATU nominative et 6 patients dans l'ATU de cohorte.

A noter que l'azacitidine dispose d'une AMM par voie injectable (VIDAZA) depuis le 17 décembre 2008 dans « le traitement des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentant :

- un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'index pronostique international (International Prognostic Scoring System, IPSS),
- une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif,
- une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). »

Dans son avis du 29 avril 2009, la Commission a octroyé à VIDAZA (azacitidine) un service médical rendu (SMR) important dans ces indications et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et atteints d'un syndrome myélodysplasique de risque intermédiaire-2 ou élevé (IPSS), d'une leucémie myélomonocytaire chronique avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif ou d'une leucémie aiguë myéloblastique avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples (OMS).

Depuis le 29 juin 2016, VIDAZA (azacitidine) dispose d'une extension d'indication dans « le traitement des patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et

présentant une LAM avec > 30 % de blastes médullaires selon la classification de l'OMS ». Dans son avis du 21 juin 2017, la Commission a octroyé à VIDAZA (azacitidine) un SMR insuffisant dans cette extension d'indication.

02 INDICATION

► Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce (indication de l'AMM)

« 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 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 (GCSH) ».

03 POSOLOGIE

Cf. RCP

04 APPRECIATION DES CRITERES PREVUS A L'ARTICLE L.5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de ONUREG (azacitidine), comprimés pelliculés dans l'indication concernée.

04.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter^{1, 2, 3}

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) représentent environ 25 % des leucémies de l'adulte⁴. Elles constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux et une altération de l'hématopoïèse normale. La

¹ Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes, p 57- 61

² M.F. Fey, C. Buske Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2013; 24:138-143

³ Leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte (LAM). SFH 2009

⁴ HAS. Avis CT du 21/06/2017 – VIDAZA (azacitidine). Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15700_VIDAZA_PIC_EI_LAM_Avis3_CT15700.pdf

classification OMS retient comme seuil diagnostique l'infiltration de la moelle osseuse par plus de 20 % de blastes non lymphoïdes⁵.

Les LAM sont des maladies rares dont l'incidence en Europe est estimée entre 5 et 8 cas pour 100 000 personnes adultes³. Cette incidence augmente avec l'âge, l'âge médian au diagnostic étant de 71 ans⁶. En France, l'incidence de la LAM a été estimée à 3 428 nouveaux cas en 2018⁷.

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 agressifs, dans les tissus (leucostase pulmonaire ou cérébrale)^{8,9}. Les symptômes sont généralement non spécifiques et incluent notamment fatigue, malaise, pâleur, hémorragies, infections, fièvre¹⁰. Certaines de ces manifestations, telles que les hémorragies ou infections graves et le sepsis, peuvent engager le pronostic vital à court terme¹¹. On distingue d'autre part des symptômes spécifiques du syndrome tumoral liés aux atteintes extramédullaires (sang, vaisseaux, peau, système nerveux central...) ¹¹.

La LAM est un cancer agressif, avec un taux de survie à 5 ans de 19 %¹². Ce taux de survie à 5 ans est corrélé à l'âge : il est de 3 à 8 % chez les patients de plus de 60 ans et de plus de 50 % chez les moins de 60 ans¹².

Les LAM correspondent donc à une pathologie grave engageant le pronostic vital (taux de survie à 5 ans de 19 %¹², rare (incidence : 5 et 8 cas pour 100 000 personnes adultes³) et altérant la qualité de vie des patients.

La spécialité ONUREG (azacitidine) est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

04.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

⁵ Swerdlow SH et al. WHO Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edition. IARC, Lyon 2017.

⁶ HAS. Avis CT du 13/06/2018 – RYDAPT (midostaurine). Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT16582_RYDAPT_LAM_PIC_INS_Avis3%20_CT16582.pdf

⁷ InVERSUS. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-despublications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaineentre-1990-et-2018>

⁸ De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. Blood Cancer J. 2016 Jul 1;6(7):e441

⁹ Sekeres MA, Keng M. Acute myeloid leukemia. Cleveland Clinic Center for Continuing Education. 2014

¹⁰ American Cancer Society (2018) Signs and symptoms of acute myeloid leukemia (AML).

¹¹ Haute Autorité de Santé. Avis du 24 juin 2020 évaluant XOSPATA dans le traitement des adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde en rechute ou réfractaire avec une mutation du gène FLT3.

¹² HAS. Avis CT du 13/06/2018 – RYDAPT (midostaurine). Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT16582_RYDAPT_LAM_PIC_INS_Avis3%20_CT16582.pdf

Selon les recommandations^{13, 14, 15}, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LAM vise tout d'abord à l'obtention d'une rémission complète (RC) par l'intermédiaire d'un traitement d'induction (afin de restaurer une fonction médullaire et ainsi limiter le risque d'infection et/ou saignement pouvant mettre en jeu le pronostic vital) et ensuite à limiter le risque et le délai de la rechute par un traitement de consolidation. La nature de ces traitements est fondée sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive et à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La prise en charge thérapeutique est ainsi déterminée par la mise en balance des objectifs et des risques encourus, dépendant eux-mêmes des caractéristiques du patient (état général, âge, comorbidités), de la maladie (groupe de risque cytogénétique, ligne de traitement) et de la disponibilité d'un donneur.

- Traitement d'induction

Selon les recommandations de l'ESMO 2020¹⁴, une chimiothérapie d'induction « 3 + 7 » (3 jours d'anthracycline + 7 jours de cytarabine en continu) pendant 1 à 2 cycles doit être mise en place chez les patients éligibles. L'ajout du gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG) peut être envisagé en cas de positivité du CD33, uniquement chez les patients de 15 ans et plus atteints de LAM CD33+ de novo, naïfs de traitement, en bon état général (ECOG 0 ou 1) à l'exception de la LAM avec mutation du gène FLT3 éligible à un traitement par midostaurine (RYDAPT) et de la leucémie aiguë promyélocytaire¹⁶. A noter que pour les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et une mutation FLT3, la midostaurine (RYDAPT) peut être administrée en association à la chimiothérapie durant les phases d'induction et de consolidation puis administré en monothérapie comme traitement d'entretien¹⁷. Pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive, les recommandations mentionnent l'azacitidine (VIDAZA), la decitabine (DACOGEN) ou la cytarabine à faible dose, utilisés jusqu'à progression. A noter que la Commission a octroyé un SMR insuffisant à VIDAZA (azacitidine) dans la LAM avec plus de 30 % de blastes chez les adultes inéligibles à une greffe¹⁸ ainsi qu'à DACOGEN (décitabine)¹⁹ dans le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, chez l'adulte âgé ou non et non candidat à une chimiothérapie d'induction standard. Deux autres

¹³ NCCN Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guidelines. Version 3. 2020. December 23, 2019.

¹⁴ Heuser M. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2020.

¹⁵ Döhner et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations from an International Expert Panel. Blood. 2016; 129 (4) : 424-447.

¹⁶ HAS. Avis CT du 03/04/2019 – MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicin). Disponible sur : https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT-17023_MYLOTARG_PIC_INS_Avis3_CT17023.pdf

¹⁷ HAS. Avis CT du 13/06/2018 – RYDAPT (midostaurine). Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT16582_RYDAPT_LAM_PIC_INS_Avis3%20CT16582.pdf

¹⁸ HAS. Avis CT du 21/06/2017 – VIDAZA (azacitidine). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15700_VIDAZA_PIC_EI_LAM_Avis3_CT15700.pdf

¹⁹ HAS. Avis CT du 07/03/2018 - DACOGEN (décitabine). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16554_DACOGEN_PIC_REEV_MCI_Avis2_CT15856&16554.pdf

médicaments : VENCLYXTO (venetoclax)²⁰ et DAURISMO (glasdegib)²¹ ont l'AMM dans le traitement de la LAM chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

- Traitement de consolidation

Pour les patients ayant obtenu une RC/RCi, lors de la phase d'induction, un traitement de consolidation éliminant les cellules leucémiques résiduelles est proposé. Il permet de prolonger la rémission et ainsi de prévenir la rechute. La meilleure stratégie de consolidation dépend de la maladie, du patient et de l'existence d'un donneur de moelle. Selon la situation, les options sont : la cytarabine à forte dose (2 à 3 cycles), 6 cycles de chimiothérapie à faible dose ou une allogreffe de CSH. Il n'existe pas de recommandations officielles sur la durée du traitement de consolidation.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), seul traitement potentiellement curatif, doit être systématiquement envisagée dès l'obtention de la RC/RCi. La décision de greffe dépend des caractéristiques du patient (âge, état général, risque infectieux, comorbidités) et de la disponibilité d'un donneur.

- Traitement de maintenance

Pour les patients ayant obtenu une RC/RCi et n'étant pas éligibles à une GCSH, un traitement de maintenance peut être envisagé. Cette approche vise à retarder la rechute et à prolonger la rémission et la survie particulièrement chez les patients à risque intermédiaire ou élevé non éligibles à la greffe²².

La midostaurine (RYDAPT) a obtenu une AMM le 18/09/2017 dans le traitement de la LAM avec une indication restreinte aux patients ayant une LAM 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 (midostaurine) en monothérapie. Cette mutation de FLT 3 concerne 30 % des cas de LAM.

La Commission de la Transparence a néanmoins souligné dans son avis du 13 juin 2018 relatif à RYDAPT (midostaurine), l'impossibilité de distinguer l'apport d'un traitement d'entretien avec RYDAPT (midostaurine) chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe en l'absence de randomisation avant l'instauration du traitement d'entretien, au regard du schéma de l'étude pivot RATIFY²³.

Un autre traitement, CEPLANE (dichlorhydrate d'histamine), a obtenu une AMM en 2010 dans « Le traitement d'entretien chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë en première rémission, traités simultanément par l'interleukine-2 (IL-2) ». L'efficacité de CEPLANE (dichlorhydrate d'histamine) n'a pas été totalement démontrée chez les patients âgés de plus de 60 ans. La

²⁰ AMM centralisée le 19/05/2021. Avis favorable au remboursement uniquement en association avec l'azacitidine, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive (Avis du 30 juin 2021 relatif à VENCLYXTO).

²¹ AMM le 26/06/2020 « Daurismo est indiqué, en association avec la cytarabine à faible dose, dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée de novo ou secondaire chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard ».

²² EPAR ONUREG (azacytidine) du 22 Avril 2021. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onureg-epar-public-assessment-report_en.pdf

²³ Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med 2017 ;377:454-64.

Commission a considéré que l'association CEPLNE + IL2 est une nouvelle modalité thérapeutique dans le traitement d'entretien de la LAM pour les patients de moins de 60 ans, en première rémission complète et qui n'auront ni allogreffe ni autogreffe²⁴. Néanmoins, la place de cette association dans la stratégie thérapeutique reste à déterminer.

Les dernières recommandations européennes de l'ELN publiées en 2017 ne préconisent aucun traitement d'entretien, faute de preuves robustes¹⁵.

Les recommandations de l'ESMO 2020¹⁴ mentionnent qu'un traitement de maintenance par azacitidine injectable (VIDAZA), en utilisation hors-AMM, chez les patients âgés, atteints de LAM, qui ont obtenu une RC/RCi après un traitement d'induction et de consolidation améliore la survie sans progression mais n'a pas prouvé l'amélioration de la survie globale dans une étude randomisée^{14,25}. Les recommandations de l'ESMO¹⁴, publiées avant l'obtention de l'AMM d'ONUREG (azacitidine), mentionne également que le traitement de maintenance par ONUREG (azacitidine) améliore la survie globale chez les patients de plus de 55 ans en RC/RCi après chimiothérapie intensive.

La stratégie actuelle consiste en une surveillance clinique et biologique.

²⁴ HAS. Avis du 1 décembre 2010 – CEPLNE (dichlorhydrate d'histamine). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/ceplene_-_ct-8468.pdf

²⁵ Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood*. 2019 Mar 28;133(13):1457-1464.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de ONUREG (azacitidine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde 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 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.

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
RYDAPT (midostaurine) <i>Novartis</i>	Non	RYDAPT est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée <u>avec mutation du gène FLT3</u> , 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	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité d'une stratégie thérapeutique comprenant 3 phases de traitement à base de midostaurine par rapport à une stratégie thérapeutique sans, sur la survie globale avec une réduction du risque de décès de 23%, - des incertitudes qui persistent sur la quantité d'effet apportée spécifiquement par RYDAPT dans la mesure où les patients ont pu recevoir une allogreffe de CSH dans les deux groupes de traitement, - de l'impossibilité de déterminer de façon robuste l'impact d'une stratégie avec RYDAPT par rapport à une stratégie sans RYDAPT sur la proportion de patients conduit à la greffe de CSH (seul traitement curatif), au regard du schéma de l'étude, - de l'impossibilité de distinguer l'apport d'un traitement d'entretien avec ce médicament chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe en l'absence de randomisation avant l'instauration du traitement d'entretien, - du problème de transposabilité des résultats à la pratique clinique dans la mesure où aucun patient âgé de plus de 60 ans n'a été inclus dans l'essai, - de l'absence de recueil de donnée de qualité de vie,	Oui

					la Commission considère que RYDAPT en association à la chimiothérapie 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) par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule et sans phase d'entretien.	
CEPLENE (dichlorhydrate d'histamine) <i>MEDA PHARMA</i>	Non	Le traitement d'entretien par Ceplene est indiqué chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë en première rémission, traités simultanément par l'IL-2. L'efficacité de Ceplene n'a pas été totalement démontrée chez les patients âgés de plus de 60 ans.	01/10/2010 (inscription)	Modéré	L'association CEPLNE + IL2 n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes, âgés de plus de 60 ans, atteints de leucémie aiguë myéloïde en première rémission. La Commission considère que cette association constitue un moyen thérapeutique utile.	Oui
PURINETHOL (mercaptopurine) <i>GSK</i>	Non	Leucémies aiguës myéloblastiques.	06/07/2016 (renouvellement)	Important	La mercaptopurine reste une alternative au cours de la phase d'entretien dans la prise en charge des LAM.	Oui

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Surveillance médicale.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ONUREG (azacitidine) sont ceux cités dans le tableau ; RYDAPT (midostaurine) est un comparateur cliniquement pertinent dans un sous-groupe restreint de la population de l'AMM d'ONUREG (azacitidine), chez les patients en rémission complète ayant **une mutation du gène *FLT3*** au diagnostic et qui ont reçu au préalable une chimiothérapie standard d'induction et une chimiothérapie de consolidation.

4.2.3 Traitements appropriés

RYDAPT (midostaurine) est indiqué dans « le 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** ».

Dans la mesure où RYDAPT (midostaurine) est utilisé comme **traitement d'entretien** en monothérapie **uniquement** chez les patients en rémission complète ayant **une mutation du gène *FLT3*** au diagnostic et **ayant déjà reçu RYDAPT (midostaurine) en association avec une chimiothérapie standard d'induction et une chimiothérapie de consolidation**, il n'est pas considéré comme traitement approprié dans le traitement de maintenance de la LAM.

Par ailleurs, PURINETHOL (mercaptopurine) et CEPLENE (dichlorhydrate d'histamine), bien que disposant d'une AMM dans le traitement de maintenance de la LAM, ne sont pas utilisés en pratique en France.

Ces médicaments ne sont pas préconisés dans les recommandations européennes de l'ELN¹⁵ publiées en 2017 faute de preuves robustes.

Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

04.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante avec un taux de survie à 5 ans de 19 %, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement par ONUREG (azacitidine) ne peut pas être différée.

04.4 Efficacité et sécurité fortement présumée de la spécialité

ONUREG (azacitidine) a obtenu le 17/06/2021, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

04.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

ONUREG (azacitidine) représente une option de traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde 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 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, qui est susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge de ces patients.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

Les données cliniques disponibles avec ONUREG (azacitidine) reposent principalement sur l'étude **QUAZAR AML-001**, de phase III, de supériorité, multicentrique (dont 7 centres en France), contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'azacitidine orale dans le traitement de maintenance des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM), qui ont obtenu une première rémission complète (RC) ou en rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une chimiothérapie d'induction intensive avec ou sans traitement de consolidation et non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétique (GSCH).

► Méthodologie

Pour être inclus dans l'étude QUAZAR AML-001, les patients devaient :

- être âgés de 55 ans ou plus,
- être atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée et confirmée histologiquement de novo ou secondaire à une maladie myélodysplasique antérieure ou à une leucémie myélomonocytaire chronique,
- avoir un antécédent de chimiothérapie d'induction intensive avec ou sans traitement de consolidation,
- avoir obtenu une RC²⁶ ou une RCi²⁷ dans les 4 mois ($\pm$ 7 jours) avant la randomisation,
- avoir un score de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0, 1, 2 ou 3,
- avoir une fonction adéquate de la moelle osseuse : nombre absolu de neutrophile $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et les plaquettes $\geq 20 \times 10^9/L$,

²⁶ Une rémission complète (RC) était définie comme : avoir moins de 5% de blastes dans la moelle osseuse, une absence de blaste contenant un corps d'Auer, une absence d'atteinte extra-médullaire, une indépendance vis-à-vis des transfusions sanguines, des neutrophiles $> 1,0 \times 10^9/L$ et des plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$.

²⁷ A la différence de la RC, une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) était définie avec des neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$ ou des plaquettes $< 100 \times 10^9/L$.

- avoir une fonction d'organe adéquate : bilirubine sérique $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN), ASAT et ALAT $\leq 2,5$ fois la LSN, créatinine sérique $\leq 2,5$ fois la LSN.

Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir soit de l'azacitidine orale (300 mg une fois par jour) soit un placebo pendant 14 jours sur des cycles de 28 jours. Les meilleurs traitements de support (MTS)²⁸ pouvaient être utilisés en association au traitement de l'étude, si nécessaire.

En cas de toxicité liée au traitement, une réduction de la dose quotidienne de 300 mg à 200 mg était permise et en cas de persistance de la toxicité, le schéma posologique pouvait être modifié pour passer de 14 jours à 7 jours (21 jours à 14 jours pour les patients dont le schéma posologique a été prolongé en raison de la progression de la maladie).

En cas de signes de rechute de la LAM avec $\geq 5\%$ de blastes dans le sang périphérique ou dans la moelle osseuse et $< 15\%$ dans le sang ou dans la moelle osseuse au cours du suivi, des modifications du traitement étaient également autorisées²⁹.

La randomisation était stratifiée selon l'âge (55 à 64 ans versus ≥ 65 ans), les antécédents de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéomonocytaire chronique (oui/non), le niveau de risque cytogénétique (intermédiaire/élevé) et les antécédents de traitement de consolidation post chimiothérapie d'induction (oui/non).

Les patients initialement randomisés dans le groupe azacitidine orale pour lesquels la RC/RCi était maintenue, ont été autorisés à continuer le traitement dans une phase de suivi en ouvert. Les patients ayant une rechute de la LAM avec un taux de blastes dans la moelle osseuse $\geq 5\%$ et $\leq 15\%$, pouvaient également continuer le traitement dans la phase de suivi à la dose de 300 mg/jour pendant 21 jours. Le traitement était arrêté pour les patients avec taux de blastes dans la moelle osseuse $> 15\%$ et les patients initialement randomisés dans le groupe placebo.

Le critère de jugement principal était la survie globale. Le critère de jugement secondaire hiérarchisé était la survie sans rechute, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une rechute de la maladie³⁰ ou du décès du patient toutes causes confondues.

La qualité de vie était un critère de jugement secondaire non hiérarchisé ; les résultats ne seront pas détaillés dans l'avis car considérés comme exploratoires.

²⁸ Les MTS comprenaient, sans s'y limiter, les transfusions de globules rouges et de plaquettes, l'utilisation d'un agent stimulant de l'érythropoïèse, les traitements antibiotiques, antiviraux ou antifongiques, le soutien nutritionnel et les G-CSF pour les patients neutropéniques.

²⁹ Pour les patients traités par azacitidine orale 300 mg ou placebo pendant 14 jours : augmentation de la fréquence d'administration de 14 jours à 21 jours ; pour les patients traités par azacitidine orale 200 mg ou placebo pendant 14 jours : augmentation de la fréquence d'administration de 14 jours à 21 jours, puis augmentation de la dose quotidienne à 300 mg d'azacitidine orale ou placebo ; pour les patients traités par azacitidine orale 200 mg ou placebo pendant 7 jours : augmentation de la fréquence d'administration de 7 jours à 14 jours, puis augmentation de la dose quotidienne à 300 mg d'azacitidine orale ou placebo.

³⁰ La rechute était définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- $\geq 5\%$ de blastes dans la moelle osseuse,
- Apparition de blastes ($>0\%$) dans le sang périphérique avec confirmation tardive de la moelle osseuse (taux de blastes dans la moelle osseuse $\geq 5\%$) dans les 100 jours,
- Au moins 2 prélèvements périphériques avec un taux de blastes $\geq 5\%$ dans les 30 jours.

Effectifs et caractéristiques des patients

Au total, 472 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) : 238 dans le groupe azacitidine orale et 234 dans le groupe placebo. A la date de l'analyse principale (15 juillet 2019), la majorité des patients a arrêté le traitement (81,1 % dans le groupe azacitidine orale et 88,9 % dans le groupe placebo), avec comme motif principal la rechute de la LAM (68,5%).

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes. L'âge médian des patients était de 68 ans (55 à 86 ans), et la majorité avait un score de performance ECOG de 0 (48,1 %) ou 1 (43,9 %). La grande majorité des patients avait initialement une LAM primaire (90,9 %) avec un risque cytogénétique intermédiaire (86,0 %) et un statut FLT3 sauvage (85,9 %). Environ 77 % des patients étaient en RC et 20 % en RCi. Les principales raisons de l'inéligibilité à la greffe étaient l'âge (64,7 %), les comorbidités (21,6 %) et l'absence de donneur (15,3 %).

Près de 80 % des patients avaient reçu un traitement de consolidation post chimiothérapie d'induction, majoritairement pendant 1 ou 2 cycles (76 %).

Principaux résultats

Après un suivi médian de 41,2 mois (analyse principale), la supériorité de l'azacitidine orale a été démontrée versus placebo sur la survie globale (critère de jugement principal) et la survie sans rechute (critère secondaire hiérarchisé).

Survie globale (critère de jugement principal)

- La médiane de survie globale a été de 24,7 mois dans le groupe azacitidine orale versus 14,8 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 9,9 mois, HR = 0,69 ; IC_{95%} = [0,55 ; 0,86], p = 0,0009. Le nombre de décès a été de 66,4 % (n = 158/238) dans le groupe azacitidine orale et de 73,1 % (n = 171/234) dans le groupe placebo.

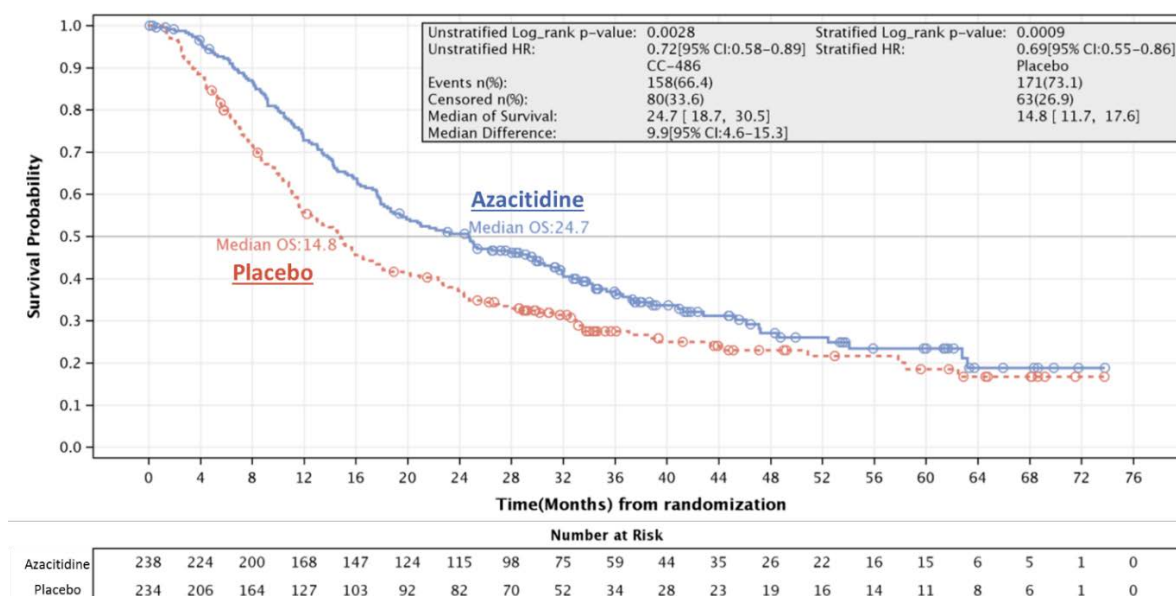


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale - Étude QUAZAR AML-001 (Population ITT)

Une analyse de suivi de la survie globale a été effectuée le 8 septembre 2020 (suivi médian de 50,8 mois). Le nombre de décès a été de 69,7 % (n = 166/238) dans le groupe azacitidine orale et de 75,2 % (n = 176/234) dans le groupe placebo.

Survie sans rechute (critère secondaire hiérarchisé)

- La médiane de survie sans rechute a été de 10,2 mois dans le groupe azacitidine orale versus 4,8 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 5,3 mois, HR=0,65 ; IC_{95%} = [0,52 ; 0,81], p = 0,0001. Le nombre de rechute a été de 68,9 % (n = 164/238) dans le groupe azacitidine orale et de 77,4 % (n = 181/234) dans le groupe placebo.

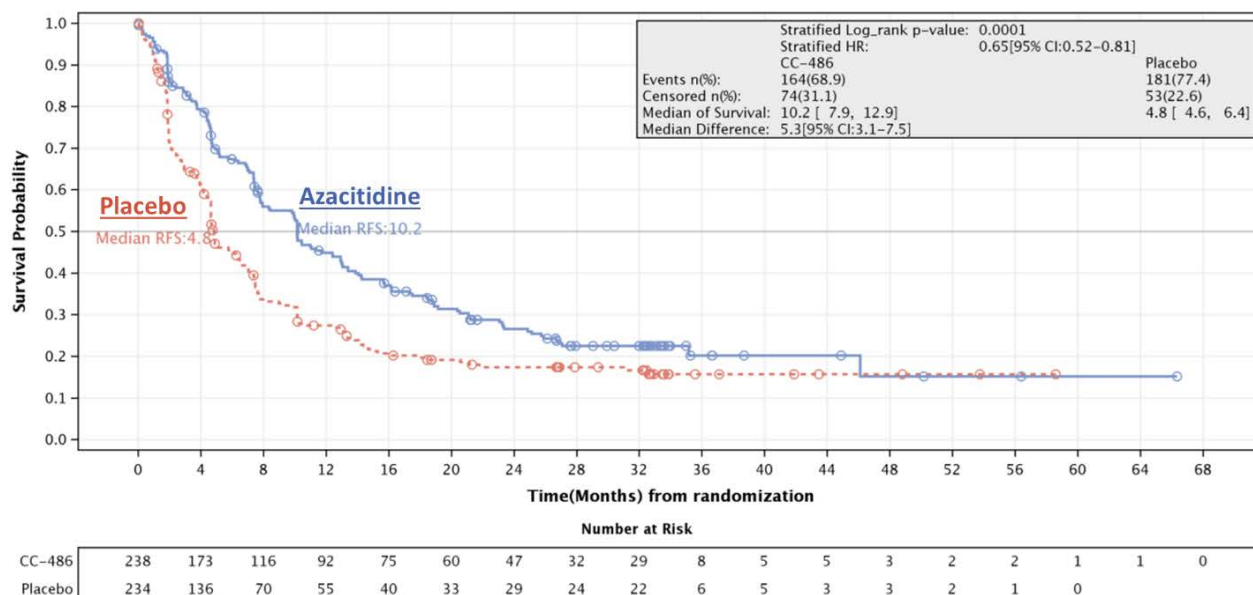


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans rechute - Étude QUAZAR AML-001 (Population ITT)

Autres traitements administrés pour la LAM

Lors de l'analyse principale, 57,6 % (n = 137) des patients du groupe azacitidine orale et 72,6 % (n = 307) de ceux du groupe placebo avaient débuté au moins un traitement subséquent pour la LAM. Il s'agit principalement d'une chimiothérapie à faible dose (43,2 %) ou d'une chimiothérapie intensive (33,3 %). Le traitement le plus fréquent était la cytarabine (34,9 % et 39,3 % respectivement dans les groupes azacitidine orale et placebo).

A noter que 10 % des patients ont bénéficié d'une greffe subséquente (6,3 % et 13,7 % respectivement dans le groupe azacitidine orale et le groupe placebo).

4.5.2.2 Tolérance

Étude QUAZAR AML-001

Au total, 469 patients ayant reçu au moins une dose de traitement ont été inclus dans l'analyse de tolérance. La durée médiane de traitement a été de 11,6 mois dans le groupe azacitidine orale et de 5,7 mois dans le groupe placebo. Le nombre de cycles médian a été de 12 dans le groupe azacitidine orale versus 6 cycles dans le groupe placebo.

La proportion de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été similaire entre les groupes de traitement : 97,9 % dans le groupe azacitidine orale versus 96,6 % dans le groupe placebo ;

avec une proportion de patients ayant eu un EI de grade 3-4 plus élevée dans le groupe azacitidine orale (71,6 % versus 63,1 %).

La proportion de patients ayant eu au moins un EI considéré lié au traitement a été plus élevée dans le groupe azacitidine orale (89,8 %) que dans le groupe placebo (51,5 %). Dans le groupe azacitidine orale, les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ($\geq 15\%$ des patients) ont été : nausée (59,3 %), vomissement (51,7 %), diarrhée (36,0 %), constipation (19,1 %), neutropénie (34,3 %), thrombopénie (22,0 %) et fatigue (19,1 %).

L'incidence des EI ayant entraîné une réduction de dose et l'arrêt du traitement a été supérieure dans le groupe azacitidine orale (15,7 % et 13,1 %) versus groupe placebo (2,6 % et 4,3 %).

Un EI grave a été rapporté par 33,5 % des patients du groupe azacitidine versus 25,3 % des patients traités par placebo.

La proportion de décès au cours de l'étude a été de 66,5 % dans le groupe azacitidine orale et de 73,0 % dans le groupe placebo ; dont respectivement 5,5 % et 5,2 % des patients sont décédés au cours du traitement. La progression de la maladie était la cause la plus fréquente de décès dans les deux groupes de traitement (55,1 % dans le groupe azacitidine orale et 58,4 % dans le groupe placebo).

La proportion de patients ayant eu au moins un EI d'intérêt particulier a été de 96,6 % dans le groupe azacitidine orale et de 91,0 % dans le groupe placebo. Dans le groupe azacitidine orale, les EI les plus fréquents ($\geq 10\%$ des patients) ont été les événements gastro-intestinaux (91,1 %), les myélosuppressions (64,8 %), les infections (62,3 %), les événements hémorragiques (21,6 %), les événements cardiaques (19,9 %) ainsi que l'anxiété, l'état confusionnel et l'insomnie (14,4 %).

■ Données issues du Plan de Gestion des Risques

Le résumé des risques du PGR européen de ONUREG (azacitidine) (version 15.3 du 24 novembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Infections
Risques importants potentiels	Aucun
Information manquante	Aucune

4.5.3 Plan de développement

Aucune étude n'a été citée par le laboratoire dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.

4.5.4 Conclusion

Compte-tenu :

- de la nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, dans le traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde 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 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 la nouvelle modalité d'administration (azacitidine par voie orale) apportant un changement substantiel aux patients en termes de praticité et de commodité d'emploi ;
- de la démonstration de la supériorité d'ONUREG (azacitidine) par rapport au placebo en termes de survie globale avec un gain en médiane de survie globale de 9,9 mois et en termes de survie sans rechute avec un gain en médiane de survie sans rechute de 5,3 mois, dans une étude de phase III, randomisée en double-aveugle ;
- de son profil de tolérance connu et acceptable.

ONUREG (azacitidine) est susceptible d'être innovant.

Critères présumant le caractère innovant	☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de praticité et de commodité d'emploi ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance
--	---

Au regard des critères satisfaits, ONUREG (azacitidine) est susceptible d'être innovant.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

- Les spécialités ONUREG (azacitidine) sont destinées à traiter une maladie grave, rare et invalidante.
- Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- ONUREG (azacitidine), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de ONUREG (azacitidine) dans l'indication considérée.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

07 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 06/08/2021 Date d'examen et d'adoption : 15/09/2021
Parties prenantes (dont associations de sujets et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ONUREG, 200 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 7 comprimés (CIP : 34009 302 306 6 4) <u>ONUREG, 300 mg, comprimés pelliculés</u> Boîte de 7 comprimés (CIP : 34009 302 306 7 1)
Demandeur	BRISTOL-MYERS SQUIBB
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 17/06/2021
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	L01BC07