

ACCÈS PRÉCOCE
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE
ONUREG® (azacitidine) 300 mg et 200 mg, comprimés

Période du 15-Sep-2021 au 14-Fév-2022

I. Introduction

Le 23/09/2021, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) pour le médicament ONUREG® (azacitidine) 300 mg et 200 mg, comprimés 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 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) ».

La commercialisation du médicament dans le cadre de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a démarré le 15/09/2021.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 17/06/2021.

II. Données recueillies

A noter que les données recueillies dans ce rapport concernent les patients :

- Ayant initié un traitement par ONUREG® dans la période ATU et ayant continué le traitement pendant la période d'AAP (**groupe ATU**),
- Ayant initié ONUREG® dans le cadre de l'AP post-AMM (**groupe AAP**).

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

- Nombre de patients pour lesquels une demande d'AAP a été effectuée : 113
- Nombre de patients inclus : 111 (ATU=47, AAP=64)
- Nombre de patients ayant eu accès au traitement : 101 (ATU=42, AAP=59)
- Nombre de patients exposés (patients pour lesquels le traitement a été administré, confirmé par une fiche d'initiation ou de suivi complétée) : 55 (ATU=36, AAP=19)

Caractéristiques générales des patients

La population de l'AAP analysée portait sur les 111 patients inclus et était composée de 50,5% (56/111) d'hommes et de 49,5% (55/111) de femmes.

L'âge des patients variait de 28 à 90 ans avec un âge médian de 68 ans (âge moyen 65,4).

Le poids des patients était de 45 à 138 kg avec un poids médian de 70,3 kg (poids moyen 71,3 kg).

Caractéristiques de la maladie

Le type de leucémie aiguë myéloïde chez les patients inclus était majoritairement des LAM de novo (80,2%). Pour les patients avec un diagnostic de LAM secondaire, la LAM était majoritairement secondaire à des « syndromes myélodysplasiques » (50%). La LAM était secondaire à des « Leucémies myélomonocytaires chroniques » ou « liée à un traitement de chimiothérapie-radiothérapie antérieur » pour respectivement 13,6% et 31,8% des patients. La majorité des patients inclus (85,6 %) étaient en rémission complète et 14,4% étaient en rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi).

L'ensemble des patients inclus ont reçu un ou plusieurs cycles de traitement d'induction et la majorité un cycle (91,9%). En plus des traitements d'induction, 89/111 (80,2%) patients ont reçu un protocole de traitement de consolidation et parmi ceux-ci 55,1% ont été traités par IDAC (Cytarabine dose intermédiaire). Parmi les 89 patients, 15,3% patients avaient reçu un cycle, 29,7% 2 cycles, 21,6% 3 cycles, 5,4% 4 cycles, 2,7% 5 cycles et 5,4% 6 cycles de traitement de consolidation.

Caractéristiques des prescripteurs

A la date du 14 février 2022, 65 prescripteurs avaient inclus au moins un patient dans l'AAP. Leurs spécialités étaient : Hématologie (93,8%) Hémato-Oncologie (4,6%) et Oncologie (1,5%). Le type d'établissement de santé le plus représenté était les CHU [39/65 (60,0 %)], venaient ensuite les CLCC [15/65 (23.1 %)] et les CHG [11/65 (16,9 %)]. Ces prescripteurs étaient répartis sur 13 régions françaises.

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

Les conditions d'utilisation dans le cadre de l'AAP d'ONUREG étaient identiques aux conditions prévues dans le protocole des études cliniques. Les patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la 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) étaient éligibles pour recevoir ONUREG®. La posologie initiale proposée pour ONUREG® était de 300 mg par jour pendant les 14 premiers jours (cycle de traitement de 28 jours) comme décrit dans le PUT-RD.

Un traitement antiémétique en prophylaxie (30 min avant l'administration d'ONUREG®) a été administré chez 98,4% patients.

Le traitement par Onureg a été initié entre 1 et 60 jours après la validation de la DAT (médiane : 9,0). Le délai médian entre le diagnostic de la LAM et l'initiation du traitement était de 6,4 mois.

Une fiche d'arrêt de traitement était renseignée pour 3 patients et la durée médiane de suivi était de 1,5 mois. Pour ces 3 patients, le motif d'arrêt était une progression de la maladie qui a eu une évolution fatale pour deux d'entre eux.

II.3. Données d'efficacité

Parmi les 55 patients exposés, 46 patients (patients pour lesquels il existait au moins un suivi ou une fin de traitement) ont été évalués jusqu'à leur dernière visite de suivi. Parmi ces 46 patients, 34 ont présenté une rémission complète (73,9%), 8 une rémission complète avec récupération hématologique incomplète (17,4%) et 4 patients ont présenté une rechute hématologique (8,7%). La meilleure réponse durant le suivi a été évaluée pour ces 46 patients : 36 patients (78,3 %) présentaient une rémission complète, 8 une rémission complète avec récupération hématologique incomplète et 2 patients étaient en rechute hématologique.

Parmi les 55 patients exposés, 45 patients ont eu des analyses d'hémoglobine, leucocytes, neutrophiles et plaquettes, lors de la dernière visite de suivi. Dans la majorité des cas les résultats étaient normaux.

II.4. Données de qualité de vie

Aucune variable de qualité de vie n'était recueillie dans le PUT-RD.

II.5. Données nationales de pharmacovigilance

Durant la période couverte par le rapport, 41 cas de pharmacovigilance (correspondant à 82 effets indésirables) ont été rapportés sur la période, dont 36 notifications initiales et 5 suivis de cas. Vingt (20) cas étaient graves dont 3 cas d'évolution fatale, et 21 étaient non graves.

Les SOC les plus représentées sont : Affections gastro-intestinales ; Affections hématologiques et du système lymphatique ; Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) et Troubles généraux et anomalies au site d'administration.

Les événements indésirables les plus représentés par Preferred Term sont Nausée, Vomissement, Neutropénie Thrombopénie, et Leucémie myéloblastique aiguë récidivante.

Aucune grossesse ou suspicion de grossesse sous ONUREG® n'a été notifiée.

Pendant la période couverte par ce rapport (du 15-Sep-2021 au 14-Fév-2022), aucune situation particulière n'a été signalée.

Les données présentées au niveau de ce rapport déclarées au laboratoire Celgene France n'ont pas mis en évidence de signal de sécurité et ne modifie pas le profil de tolérance connu d'ONUREG®.

III. Conclusion

La population exposée, ainsi que les conditions d'utilisation et la sécurité d'emploi observées lors de l'AAP post-AMM sont similaires à celles observées dans l'étude pivot QUAZAR. Concernant l'efficacité, les données de suivi collectées ne permettent pas à ce stade une comparaison pertinente avec les données observées lors de l'étude pivot.

Bien que toutes les fiches de suivi n'aient pas été reçues, 100% des données ont été complétées sur celles reçues. Afin d'augmenter la réception des fiches de suivi, des actions spécifiques de la part du laboratoire Celgene ont été mises en place :

- Courrier de relance et de sensibilisation à l'importance de complétude des données (envoyé le 01-Fév-2022 par la CRO Aixial) ;
- Relance régulière par la CRO Aixial au moment de l'envoi du traitement ONUREG® ;
- Guide d'accompagnement sur les modalités pratiques de l'accès précoce à destination des professionnels de santé ayant eu recours à l'accès précoce et remis par les équipes terrain de Celgene depuis le 8 mars 2022.

De plus, de nouvelles actions spécifiques seront mises en place dans les prochaines semaines, notamment le financement du recueil des données qui est possible depuis la publication de l'arrêté (en date du 23 avril 2022) relatif au modèle de convention prévu aux articles R. 5121-70, R. 5121-74-5 et R. 5121-76-6 du code de la santé publique.

Les données collectées dans le PUT-RD ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité d'ONUREG® et sont concordantes avec les connaissances cliniques actuelles.

L'analyse de tous les cas de PV signalés à Celgene France au cours de la période couverte par ce rapport n'a mis en évidence aucun nouveau signal de sécurité et ne modifie pas le profil de sécurité connu d'ONUREG®. Aucun cas de grossesse (confirmé ou suspecté) n'a été signalé. Concernant les données internationales de pharmacovigilance, il n'y a pas eu de nouveau signal de sécurité identifié sur la période concernée par l'accès précoce et il n'y a pas d'évolution du profil de sécurité de l'ONUREG®.

Enfin, compte tenu de tous les éléments susmentionnés, il ne semble pas nécessaire d'apporter une modification au PUT-RD actuel.