

ACCÈS PRÉCOCE
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE N°2
ONUREG® (azacitidine) 300 mg et 200 mg, comprimés

Période du 15 septembre 2021 au 13 juillet 2022

RAPPORT DE SYNTHÈSE FINAL DE L'AAP

1. 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) ».

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

2. Données recueillies

A noter que les données recueillies dans ce rapport concernent :

- Les patients pour lesquels une demande d'autorisation de traitement par ONUREG® a été reçue dans la période concernée par le rapport périodique de synthèse **(population périodique du 15 février 2022 au 13 juillet 2022)**
- Les patients pour lesquels une demande d'autorisation de traitement par ONUREG® a été reçue dans l'ensemble du cadre de l'AAP post-AMM concernée par le rapport de synthèse final **(population cumulée du 15 septembre 2021 au 13 juillet 2022)**.

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

- Nombre de patients pour lesquels une demande d'AAP a été effectuée :
 - Périodique : 77
 - Total de l'AAP : 188
- Nombre de patients inclus :
 - Périodique : 123 dont 70 nouveaux patients
 - Total de l'AAP : 180
- Nombre de patients ayant eu accès au traitement :
 - Périodique : 119 dont 67 nouveaux patients

- Total de l'AAP : 171
- Nombre de patients exposés (patients pour lesquels le traitement a été administré, confirmé par une fiche d'initiation ou de suivi complétée) :
 - Périodique : 72 dont 23 nouveaux patients
 - Total de l'AAP : 100

Caractéristiques générales des patients

Sur la période du rapport :

- La population de l'AAP analysée portait sur les 70 nouveaux patients inclus et était composée de 60,0% (42/70) d'hommes et de 40,0% (28/70) de femmes.
- Les patients étaient âgés de 20 à 90 ans avec un âge médian de 64,5 ans (âge moyen 61,6 ans).
- Le poids des patients était de 42 à 129 kg avec un poids médian de 72,0 kg (poids moyen 72,4 kg).

Sur l'ensemble de l'AAP :

- La population analysée comptait 180 patients inclus dont 98 hommes (54,4%) et 82 femmes (45,6%).
- Les patients étaient âgés de 20 à 90 ans avec un âge médian de 67,0 ans (âge moyen 63,7 ans).
- Le poids des patients était de 42 à 138 kg avec un poids médian de 71,8 kg (poids moyen 72,2 kg).

Caractéristiques de la maladie

La majorité des patients inclus (84,3% sur la période du rapport et 81,7% sur la période totale de l'AAP) présentaient une LAM de novo.

La classification de risque cytogénétique de la LAM (selon les critères ELN 2017), sur la période du rapport, était favorable chez 20/70 (28,6%) patients, intermédiaire chez 39/70 (55,7%) et défavorable chez 11/70 (15,7%) patients. Sur la période totale de l'AAP, ce risque était favorable chez 63/180 (35,0%) patients, intermédiaire pour 82/180 (45,6%) et défavorable chez 35/180 (19,4%) patients.

L'ECOG performance status (ECOG PS) était mesuré avant l'inclusion dans l'AAP. Les patients présentaient majoritairement un ECOG PS à 0 (35,7%) ou à 1 (50,0%) sur la période du rapport. Au total, sur la période totale de l'AAP, l'ECOG PS pour la majorité des patients était évalué à 0 (43,9%) ou 1 (45,6%).

Traitements antérieurs de la LAM

L'ensemble des patients inclus ont reçu un ou plusieurs cycles de traitement d'induction et la majorité un cycle (91,4% sur la période du rapport et 91,7% sur la période totale de l'AAP).

- Sur la période du rapport 59/69 patients ont reçu un protocole de traitement de consolidation et parmi ceux-ci 55,9% ont été traités par IDAC (Cytarabine dose intermédiaire). Parmi les 69

patients, 20,3% ont reçu un cycle, 18,8% 2 cycles, 39,1% 3 cycles et 5,8% 6 cycles (moyenne = 2,3 ; médiane = 2).

- Au total sur la période totale de l'AAP, 147/179 patients ont reçu un protocole de consolidation et parmi ceux-ci 55,8% ont été traités par IDAC (Cytarabine dose intermédiaire). Parmi les 179 patients, 16,8% patients ont reçu un cycle, 25,7% 2 cycles, 28,5% 3 cycles, 3,4% 4 cycles, 1,7% 5 cycles, 5,6% 6 cycles et 0,6% 12 cycles de traitement de consolidation (moyenne = 2,2 ; médiane = 2)

Réponse aux traitements antérieurs

A la suite du traitement d'induction par chimiothérapie intensive :

- Sur la période du rapport, la majorité des patients inclus (91,4%) présentaient une rémission complète (RC) et 8,6% une rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) selon les critères de l'ELN 2017.
- Sur la période totale de l'AAP, 88,3% des patients présentaient une RC et 11,7% une RCi.

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période totale de l'AAP, 95 prescripteurs ont participé à cet AAP (enregistrement d'une demande d'accès au traitement) dont 91 (95,8%) ont inclus au moins un patient.

Les spécialités représentées par les 91 prescripteurs étaient : Hématologie (92,3%), hémato-Oncologie (5,5%) et Oncologie (2,2%). Ces prescripteurs étaient répartis sur 14 régions françaises. Le type d'établissement de santé le plus représenté était les CHU [52/91 (57,1%)], venaient ensuite les CLCC [22/91 (24,2%)] et les CHG [17/91 (18,7%)].

b. 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 et dans le RCP : les patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (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) 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. Sur la période du rapport, l'ensemble des 70 patients inclus ont commencé le traitement avec la dose proposée.

Un traitement antiémétique en prophylaxie (30 min avant l'administration d'ONUREG®) a été administré à la totalité des 70 (100%) patients inclus sur la période du rapport, soit 178 (98.9%) patients sur la période totale de l'AAP.

Le traitement par ONUREG® a été initié entre 0 et 32 jours après la validation de la DAT (médiane : 7,0) sur la période du rapport et jusqu'à 64 jours maximum (médiane 7,5) sur la période totale de l'AAP. Le délai médian entre le diagnostic de la LAM et l'initiation du traitement était de 6,0 mois sur la période du rapport et de 6,2 mois sur la période totale de l'AAP.

Sur la période du rapport, une fiche d'arrêt de traitement était renseignée pour 16 patients et la durée médiane de suivi était de 4,1 mois. Parmi ces 16 patients, 3 d'entre eux ont arrêté le traitement pour cause de décès. Aucun de ces décès n'était dû à la progression de la maladie.

Sur la période totale de l'AAP, des fiches d'arrêt de traitement ont été enregistrées pour 30 patients, la durée médiane de suivi était de 4,0 mois. Cinq (5) décès ont été enregistrés dont 2 liés à la progression de la maladie.

c. Données d'efficacité

Sur la période du rapport, parmi les 72 patients exposés, 68 patients (patients pour lesquels il existait au moins un suivi et/ou une fin de traitement renseigné) ont été évalués jusqu'à leur dernière visite de suivi. Cependant, les prescripteurs ont renseigné la fiche de dernière visite de suivi pour 63 patients : 49 patients ont présenté une rémission complète (RC) (77,8%), 6 une rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) (9,5%) ; 7 patients ont présenté une rechute hématologique (11,1%) et un patient une rechute moléculaire (1,6%).

Sur la période totale de l'AAP, sur les 100 patients exposés, 94 patients ont été suivis jusqu'à leur dernière visite. Les fiches de dernière visite de suivi ont été renseignées pour 89 d'entre eux : 65 étaient en RC (73,0%), 12 en RCi (13,5%) ; 11 patients ont présenté une rechute hématologique (12,4%) et un patient une rechute moléculaire (1,1%).

Sur la période du rapport, pour les 68 patients évalués, les taux d'hémoglobine et de leucocytes ont été renseignés pour 67 patients et le taux de neutrophiles a été renseigné pour 66 patients lors de la dernière visite de suivi.

Sur la période totale de l'AAP, 92 patients sur les 94 patients évalués ont eu des analyses pour l'hémoglobine et les leucocytes et 91 / 94 des analyses des neutrophiles lors de la dernière visite de suivi. Dans la majorité des cas, les résultats ne présentaient pas d'anomalie sur ces 2 périodes.

d. Données de qualité de vie

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

e. Données nationales de pharmacovigilance

Les cas de pharmacovigilance discutés dans ce rapport ont été signalés durant la période concernée soit directement par les professionnels de santé, soit par les autorités de santé soit retrouvés dans la veille de la littérature conformément à la réglementation.

- Sur la période couverte par le rapport, 105 cas de pharmacovigilance (correspondant à 212 effets indésirables) ont été rapportés, dont 87 cas initiaux et 18 follow up. Parmi les 105 cas, 61 étaient graves, dont 7 d'évolution fatale. Les SOC les plus représentées sont les 'Affections hématologiques et du système lymphatique', les 'Investigations', les 'Affections gastro-intestinales' et les 'Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)'. Les événements indésirables les plus représentés par Preferred Term sont 'Trouble des plaquettes', 'Hémoglobine anormale', 'Numérotation des neutrophiles anormale', 'Progression de la tumeur maligne' et 'Nausée'.
- Sur la période totale de l'AAP, 136 cas de pharmacovigilance (correspondant à 260 effets indésirables) ont été rapportés depuis le 15 septembre 2021. Parmi les 136 cas, 72 étaient graves dont 8 d'évolution fatale. Les SOC les plus représentées sont les 'Affections hématologiques et du système lymphatique', les 'Affections gastro-intestinales', les 'Investigations' et les 'Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)'. Les événements indésirables les plus représentés par Preferred Term sont 'Nausées', 'Neutropénie', 'Trouble des plaquettes' et 'Hémoglobine anormale'.

Sur la période cumulative, 2 situations particulières ont été signalées, l'analyse de ces cas de situation particulière ne soulève pas de signal de sécurité et ne modifie pas le profil de sécurité d'ONUREG®. Aucune grossesse ou suspicion de grossesse sous ONUREG® n'a été notifiée.

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

3. Conclusion

La population exposée à ONUREG® ainsi que les conditions d'utilisation et la sécurité d'emploi observées lors de l'AAP post-AMM, aussi bien sur la période du rapport que sur la période totale de l'AAP, correspond à la population autorisée dans le cadre du présent AAP et de l'AMM obtenue sur la base des résultats de l'étude pivot CC-486-AML-001 QUAZAR. Les données d'efficacité ne peuvent pas être mises en regard des données de l'étude clinique pivotale en raison de la faible durée de suivi et de la non-exhaustivité des données rapportées. Les données provenant des bilans sanguins sur les constantes hématologiques ne semblent pas présenter d'anomalie particulière.

Depuis le précédent rapport, des actions spécifiques de la part du laboratoire Bristol Myers Squibb ont été mises en place pour optimiser le recueil des données. Ces actions ont permis d'obtenir un taux de fiches reçues de 44,5% par rapport aux fiches demandées. A noter que sur ces fiches reçues la majorité des données ont été complétées.

L'analyse des cas de Pharmacovigilance signalés à Bristol Myers Squibb 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 confirmé 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, les données recueillies lors de l'AAP présentées dans ce rapport sont concordantes avec les données des études cliniques sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament ONUREG®.