

Décision n°2023.0380/DC/SEM du 12 octobre 2023 collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité OLUTASIDENIB PHARMA BLUE

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 12 octobre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE pour la spécialité OLUTASIDENIB PHARMA BLUE, reçue le 30 juin 2023 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 10 juillet 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 10 juillet 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 13 juillet 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 27 septembre 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 4 octobre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament OLUTASIDENIB PHARMA BLUE, dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation sensible de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) ».

Le laboratoire PHARMA BLUE s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la leucémie aiguë myéloïde est une pathologie engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients. En France, l'incidence de la leucémie aiguë myéloïde a été estimée à 3 428 nouveaux cas en 2018.
- Il existe des alternatives thérapeutiques, au regard des connaissances médicales avérées, au même niveau de la stratégie thérapeutique (LAM en rechute ou réfractaire), dans la mesure où :
 - en cas d'éligibilité à une chimiothérapie intensive, indépendamment du statut IDH, les protocoles de chimiothérapie de rattrapage, représentés par la cytarabine associée à une anthracycline (FLAGIDA ; MEC ; CLAG-M etc.), sont recommandés et disponibles. Une allogreffe de CSH peut également être envisagée chez ces patients ;

- en cas d'inéligibilité à une chimiothérapie intensive, indépendamment du statut IDH, l'azacitidine (VIDAZA) (hors AMM) ou la cytarabine faible dose, le vénétoclax en association à l'azacitidine ou à la cytarabine à faible dose sont recommandés et disponibles ;
- en cas de mutation FLT3 (co-mutation IDH1 et FLT3 possible), XOSPATA (gilteritinib) est recommandé et disponible ;
- en cas de mutation IDH1, malgré l'absence d'AMM dans cette indication, l'ivosidénib est présenté dans les recommandations.

Il convient de souligner que les données actuellement disponibles pour OLUTASIDENIB PHARMA BLUE (essai monobras de phase I/II) ne permettent pas de présumer de l'apport de cette spécialité en comparaison aux alternatives thérapeutiques identifiées ni de préciser sa place par rapport à ces médicaments. Dans ce contexte, les alternatives thérapeutiques identifiées sont retenues comme traitements appropriés.

- La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'existence de traitements appropriés.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car OLUTASIDENIB PHARMA BLUE n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ni de meilleur profil de tolérance par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents. Le plan de développement n'est pas adapté du fait du design non comparatif de l'étude de phase I/II présentée et du fait qu'aucune nouvelle donnée clinique ne soit attendue avec OLUTASIDENIB PHARMA BLUE permettant d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. OLUTASIDENIB PHARMA BLUE n'est pas susceptible de combler un besoin médical non ou insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce est donc refusée.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 12 octobre 2023

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

olutasidénib

**OLUTASIDENIB PHARMA
BLUE150mg,**

gélules

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 4 octobre 2023

- Leucémie aiguë myéloïde (LAM)
- Adulte

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – [Date]

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « L'olutasidénib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation sensible de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la leucémie aiguë myéloïde est une pathologie engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients. En France, l'incidence de la leucémie aiguë myéloïde a été estimée à 3 428 nouveaux cas en 2018. Il existe des alternatives thérapeutiques, au regard des connaissances médicales avérées, au même niveau de la stratégie thérapeutique (LAM en rechute ou réfractaire), dans la mesure où : – en cas d'éligibilité à une chimiothérapie intensive, indépendamment du statut IDH, les protocoles de chimiothérapie de rattrapage, représentés par la cytarabine associée à une anthracycline (FLAGIDA ; MEC ; CLAG-M etc.), sont recommandés et disponibles. Une allogreffe de CSH peut également être envisagée chez ces patients ; – en cas d'inéligibilité à une chimiothérapie intensive, indépendamment du statut IDH, l'azacitidine (VIDAZA) (hors AMM) ou la cytarabine faible dose, le vénétoclax en association à l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose sont recommandés et disponibles ; – en cas de mutation FLT3 (co-mutation IDH1 et FLT3 possible), XOSPATA (gilteritinib) est recommandé et disponible ; – en cas de mutation IDH1, malgré l'absence d'AMM dans cette indication, l'ivosidénib est présenté dans les recommandations. Il convient de souligner que les données actuellement disponibles pour OLUTASIDENIB PHARMA BLUE (olutasidénib) (essai monobras de phase I/II) ne permettent pas de présumer de l'apport de cette spécialité en comparaison aux alternatives thérapeutiques identifiées ni de préciser sa place par rapport à ces médicaments. Dans ce contexte, les alternatives thérapeutiques identifiées sont retenues comme traitements appropriés. La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'existence de traitements appropriés. Olutasidénib Pharma Blue 150 mg (olutasidénib), gélule dans l'indication considérée, n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car : – Olutasidénib Pharma Blue (olutasidénib) n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ou un meilleur profil de tolérance par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents. – Le plan de développement n'est pas adapté du fait du design non comparatif de l'étude de phase I/II présentée et du fait qu'aucune nouvelle donnée clinique ne soit attendue avec Olutasidénib Pharma Blue (olutasidénib) permettant d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. – Olutasidénib Pharma Blue (olutasidénib) n'est pas susceptible de combler un besoin médical non ou insuffisamment couvert.
---	--

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1	Etude 2102-HEM-101	10
3.3	Profil de tolérance	16
3.3.1	Etude 2102-HEM-101	16
3.4	Données d'utilisation	17
3.5	Modification du parcours de soins	17
3.6	Programme d'études	17
4.	Discussion	17
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	19
5.2	Absence de traitement approprié	19
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	19
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	19
5.5	Recommandations	20

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernée	Olutasidénib (code ATC non attribué) Olutasidénib Pharma Blue 150 mg, gélule – Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 gélules (CIP : 34009 589 040 0 4)
Laboratoire	Pharma Blue (Exploitant) Rigel Pharmaceuticals Inc. (Titulaire)
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « L'olutasidénib est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation sensible de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1). » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 27/09/2023) : « Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation sensible de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) ». » Code ORPHA : 519
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Olutasidénib Pharma Blue ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'AMM auprès des autorités compétentes dans un délai maximum de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'accès précoce.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière. – Médicament à prescription réservée aux spécialistes et autres médecins compétents en oncologie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Statut particulier – Médicament orphelin (date d'octroi : 29/05/2019)
Posologie dans l'indication évaluée	Posologie La posologie recommandée est de 150 mg d'olutasidénib par voie orale, 2 fois par jour. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré par le patient. En l'absence de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable, la durée minimale du traitement doit être de 6 mois de façon à permettre l'apparition d'une réponse clinique. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antinéoplasique (inhibiteur de la forme mutée de l'enzyme isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1)).
Mécanisme d'action	« L'enzyme IDH1 mutée convertit l'alpha-cétoglutarate en 2-hydroxyglutarate (2-HG) qui bloque la différenciation cellulaire et favorise la tumorigénèse dans les hémopathies malignes.

	In vitro, l'olutasidénib inhibe les protéines IDH1 mutées R132H, R132L, R132S, R132G et R132C ; les protéines IDH1 de type sauvage et IDH2 mutées ne sont pas inhibées. Dans des modèles in vitro et in vivo de xénogreffe, l'inhibition de l'IDH1 mutée par l'olutasidénib a entraîné une diminution des taux de 2-HG. »
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour les Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM à la spécialité REZLIDHIA (olutasidénib) le 1^{er} décembre 2022 dans l'indication : « <i>REZLIDHIA is an iso-citrate dehydrogenase-1 (IDH1) inhibitor indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a susceptible IDH1 mutation as detected by an FDA-approved test</i> ». L'indication est superposable à l'indication sollicitée par la présente demande du laboratoire.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 4 octobre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{1,2,3}

Description de la maladie

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 classification de l'International Consensus Classification (ICC) retient comme seuil diagnostique l'infiltration de la moelle osseuse par plus de 10 % de blastes non lymphoïdes⁵.

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

Le tableau clinique de la LAM résulte de l'accumulation des blastes dans la moelle osseuse (cytopénies), dans le sang (hyperleucocytose) et, dans certains cas agressifs, dans les tissus (leucostase pulmonaire ou cérébrale)^{6,7}. Les symptômes sont généralement non spécifiques et incluent notamment

¹ Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018. Partie 2 - Hémopathies malignes, p 98 – 103. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>

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 de la Commission de la Transparence de VIDAZA (2017). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2777958/fr/vidaza-21062017-avis-ct15700

⁵ Arber DA, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850. PMID: 35767897; PMCID: PMC9479031..

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

⁷ Sekeres MA, Keng M. Acute myeloid leukemia. Cleveland Clinic Center for Continuing Education. 2014

fatigue, malaise, pâleur, hémorragies, infections, fièvre⁸. Certaines de ces manifestations, telles que les hémorragies, les infections graves et le sepsis, peuvent engager le pronostic vital à court terme.

On distingue d'autre part des symptômes spécifiques du syndrome tumoral liés aux atteintes extra médullaires (sang, peau, système nerveux central...)⁹.

La LAM est un cancer agressif, avec un taux de survie à 5 ans de 19 %¹⁰. 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 ans⁹.

Épidémiologie

Les LAM sont des maladies rares dont l'incidence en Europe est estimée entre 5 et 8 cas pour 100 000 personnes adultes. Cette incidence augmente avec l'âge, l'âge médian au diagnostic étant de 71 ans¹⁰. En France, l'incidence de la LAM a été estimée à 3 428 nouveaux cas en 2018¹.

Dans une étude datant de 2017, il est estimé que 6 à 10% des personnes atteintes de LAM ont une mutation IDH1¹¹.

2.2 Prise en charge actuelle

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.

Chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive (chimiothérapie d'induction standard), selon les recommandations de l'ESMO 2020¹², 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+ 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 promyélocytaire¹³.

Pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive, les recommandations ESMO 2020 mentionnent l'azacitidine (VIDAZA), la décitabine (DACOGEN) ou la cytarabine à faible dose ou le vénétoclax (VENCLYXTO) en combinaison avec l'azacitidine ou la décitabine, utilisés jusqu'à

⁸ American Cancer Society (2018) Signs and symptoms of acute myeloid leukemia (AML).

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de XOSPATA (2020). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191913/fr/xospata-24062020-avis-ct18270

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de RYDAPT (2018). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2862068/fr/rydapt-lam-13062018-avis-ct16582

¹¹ Bullinger L, Döhner K et Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathway. J Clin Oncol. 2017. 20;35(9):934-946.

¹² 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.

¹³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de MYLOTARG (2019). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2963342/fr/mylotarg-03042019-avis-ct17023

progression. Deux médicaments : VENCLYXTO (vénétoclax)¹⁴ et DAURISMO (glasdegib)¹⁵ ont l'AMM dans le traitement de la LAM chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

Les recommandations NCCN 2023¹⁶ préconisent préférentiellement chez les patients qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive **et avec la mutation IDH1** :

- l'association azacitidine + vénétoclax (catégorie 1)
- l'association ivosidenib + azacitidine (catégorie 1)
- ivosidenib en monothérapie
- l'association décitabine + vénétoclax

Une autre option envisageable peut être l'association du vénétoclax à la cytarabine à faible dose ou l'azacitidine et la décitabine en monothérapie chez ces patients.

Selon les recommandations ELN 2022¹⁷ il n'y aurait pas assez de preuves pour ranger les mutations IDH1/IDH2 dans un groupe pronostique ELN distinct. Elles préconisent chez les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive les options suivantes : le vénétoclax associé à l'azacitidine ou la décitabine, le vénétoclax associé à la cytarabine à faible dose, l'azacitidine associé à l'ivosidenib ou l'ivosidenib en monothérapie chez les patients avec une mutation IDH1 et de l'hydroxyurée chez les patients qui ne peuvent recevoir aucun traitement anti-leucémie.

En cas de maladie réfractaire ou en rechute, les protocoles de chimiothérapie de rattrapage sont recommandés^{12,16,17}. Les protocoles sont représentés par la cytarabine associée à une anthracycline (FLAGIDA ; MEC ; CLAG-M etc.) chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive.

Chez les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive, les recommandations ESMO 2020¹² et NCCN 2023¹⁶ recommandent l'azacitidine (VIDAZA) (hors AMM) ou décitabine, la cytarabine faible dose, le vénétoclax en association à l'azacitidine ou décitabine ou cytarabine à faible dose et les soins de support. Une allogreffe de CSH peut également être envisagée.

Les recommandations NCCN 2023¹⁶ précisent également les thérapies ciblées à préférer en fonction de la mutation :

- FLT3-ITD : gilteritinib ou (azacitidine ou décitabine) + sorafenib
- FLT3-TKD : gilteritinib
- IDH2 : enasidenib
- **IDH1 : ivosidenib ou olutasidenib**
- CD33 : gemtuzumab ozogamicin.

Chez les patients non éligibles, les recommandations ESMO 2020¹² et ELN 2022¹⁷ préconisent l'utilisation des thérapies ciblées : gilteritinib (en cas de mutation FLT3), ivosidenib (en cas de mutation IDH1) et l'enasidenib (en cas de mutation IDH2).

¹⁴ 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).

¹⁵ 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 ».

¹⁶ Pollyea DA, Altman JK, Assi R et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023 May;21(5):503-513. doi: 10.6004/jnccn.2023.0025. PMID: 37156478. .

¹⁷ Dohner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H., Ebert B.L., Fenaux P., Godley L.A., Hasserjian R.P., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022; 140:1345–1377

A noter, la spécialité XOSPATA (gilteritinib) est la seule spécialité à avoir une AMM (octroyée le 24/10/2019) spécifiquement au traitement des patients adultes présentant une LAM en rechute ou réfractaire. Cependant, l'AMM est également restreinte aux patients porteurs d'une mutation du gène FLT3. La Commission de la Transparence a évalué cette spécialité le 24/06/2020 et a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans l'indication de l'AMM⁹.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Chimiothérapies				
ARACYTINE (cytarabine) <i>Pfizer et génériques</i>	- Leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant [...]	06/01/2016 (RI)	Important	NA
CERUBIDINE (daunorubicine) <i>Sanofi</i>	- Leucémies aiguës. - Leucémies myéloïdes chroniques en transformation aiguë	02/02/2005 (RI)	Important	NA
ZAVEDOS (idarubicine) <i>Pfizer et génériques</i>	Leucémies aiguës myéloblastiques	05/12/2018 (inscription IDARUBICINE ACCORD)	Important	NA
NOVANTRONE (mitoxantrone) <i>Meda Pharma et génériques</i>	La mitoxantrone est indiquée dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez l'adulte	16/12/2015 (inscription MITOXANTRONE ACCORD)	Important	NA
Génériques à base d'étoposide*	En association à d'autres agents de chimiothérapie autorisés dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde chez l'adulte et les patients pédiatriques.	22/04/2020 (inscription ETOPOSIDE MYLAN)	Important	NA
Thérapie ciblée				
XOSPATA (gilteritinib) <i>Astellas Pharma</i>	En monothérapie chez les adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3**	24/06/2020 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique

* génériques de la spécialité VEPESIDE dont l'AMM est abrogée depuis le 15/05/2010

** Bien que XOSPATA (gilteritinib) soit indiqué uniquement chez les patients ayant une mutation du gène FLT3, cette spécialité peut être administrée chez les patients ayant une co-mutation (mutation sensible de l'IDH1 et une mutation du gène FLT3).

A noter, bien que ne disposant pas d'une AMM spécifiquement dans la LAM avec une mutation sensible de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1), ces chimiothérapies sont recommandées dans le traitement de la LAM indépendamment du statut.

Bien que ne disposant pas d'une AMM spécifiquement dans le traitement de la LAM en rechute ou réfractaire, les thérapies suivantes sont recommandées^{12,16,17} : TIBSOVO (ivosidénib), VIDAZA (azacitidine), VENCLYXTO (vénétoclax), et MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine).

La spécialité TIBSOVO (ivosidénib) dispose d'une AMM (octroyée le 4 mai 2023) dans le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée. Le collège de la HAS a octroyé le 27 avril 2023¹⁸ un accès précoce pré-AMM pour la spécialité IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) dans l'indication : « Traitement en association avec l'azacitidine des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie intensive et aux alternatives disponibles ».

La spécialité VIDAZA (azacitidine) dispose d'une AMM en 1^{ère} ligne chez les patients adultes non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétique. Dans cette indication, la CT a rendu un avis favorable à sa prise en charge par la solidarité nationale chez les patients avec 20-30% de blastes et une dysplasie de lignées multiples¹⁹ et lui a accordé un SMR insuffisant chez les patients avec > 30 % de blastes⁴.

La spécialité VENCLYXTO (vénétoclax) dispose d'une AMM dans l'indication : « en association avec un agent hypométhylant [...] pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive ». La Commission de la Transparence a octroyé un SMR important et une ASMR III uniquement en association à l'azacitidine, et un SMR insuffisant en association des autres agents hypométhylants²⁰.

D'autres chimiothérapies (FLUDARA (fludarabine), EVOLTRA (clofarabine), LEUSTATINE / LITAK (cladribine)...) composent également certains des protocoles de chimiothérapie recommandés^{16,17} dans le traitement de la LAM en rechute ou réfractaire. Bien que ne disposant pas d'une AMM spécifiquement dans la LAM, elles sont recommandées dans le cadre de protocoles de chimiothérapie et sont donc considérées comme des CCP.

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

Bien que recommandé^{2,16,17} et ayant AMM restreinte aux patients nouvellement diagnostiqués, DACOGEN (décitabine) n'est pas considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation étant donné que la Commission de la Transparence lui a octroyé un SMR insuffisant²¹. Cette spécialité a donc été radiée de la liste des médicaments agréés aux collectivités.

➔ Traitements non-médicamenteux

¹⁸ HAS. Décision n°2023.0170/DC/SEM du 27 avril 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IVOSIDENIB SERVIER. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3432007/fr/decision-n2023-0170/dc/sem-du-27-avril-2023-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-ivosidenib-servier

¹⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de VIDAZA (2009). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/vidaza_-_ct-6362.pdf

²⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de VENCLYXTO (2021). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284613/fr/venclyxto-30062021-avis-18983

²¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de DACOGEN (2018). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16554_DACOGEN_PIC_REEV_MCI_Avis2_CT15856&16554.pdf

Chez les patients ayant une LAM en rechute ou réfractaire, l'allogreffe de CSH est le seul traitement curatif, qu'il convient d'envisager dès que cela est possible.

Soins de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'olutasidénib repose sur une étude de phase I/II (étude 2102-HEM-101), non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'effet de l'olutasidénib en monothérapie et en association avec l'azacitidine ou la cytarabine chez des patients atteints de leucémie aigüe myéloblastique (LAM) ou de syndrome myélodysplasique (SMD) en rechute ou réfractaire (R/R) avec des mutations IDH1-R132. L'étude était composée de 7 cohortes dont une cohorte (cohorte 1) a évalué l'olutasidénib en monothérapie chez 153 patients atteints de LAM en rechute/réfractaire avec des mutations IDH1-R132.

Le laboratoire a également déposé une étude de phase Ib/II (2102-ONC-102), non comparative, dont l'objectif de la phase II était d'évaluer l'activité clinique de l'olutasidénib en monothérapie et en association avec d'autres anticancéreux chez des patients atteints de tumeurs solides avancées et gliomes porteurs d'une mutation IDH1 R132X. Compte-tenu de la population hétérogène incluse dans l'étude, non superposable à la présente demande, elle ne sera pas décrite.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude 2102-HEM-101

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase I/II, non comparative réalisée sur les 7 cohortes de patients suivantes :

- **Cohorte 1 (olutasidénib en monothérapie) : patients atteints de LAM en rechute/réfractaire, avec une mutation IDH1-R132.**
- Cohorte 2 (olutasidénib en monothérapie) : patients atteints de LAM en réponse complète (RC)/ RC avec rétablissement hématologique partiel (RCh) après un traitement antérieur (+/- transplantation de cellules souches hématopoïétiques [TCSH]) avec une mutation IDH1-R132 résiduelle ($\geq 0,01\%$) détectée dans la moelle osseuse.
- Cohorte 3 (olutasidénib en monothérapie) : patients atteints de LAM/SDM R/R qui ont déjà été traités avec l'olutasidénib. Les patients qui subissent une TCSH pendant l'étude et qui rechutent après la TCSH sont autorisés à faire partie de cette cohorte.
- Cohorte 4 (olutasidénib en association avec l'azacitidine) : patients atteints de LAM/SDM R/R n'ayant jamais reçu de traitement hypométhylant ni d'inhibiteur d'IDH1.
- Cohorte 5 (olutasidénib en association avec l'azacitidine) : patients atteints de LAM/SDM R/R qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à un traitement hypométhylant antérieur ou dont la maladie a progressé.
- Cohorte 6 (olutasidénib en association avec l'azacitidine) : patients atteints de LAM/SDM R/R qui ont reçu l'olutasidénib comme dernier traitement avant l'inclusion dans l'étude.

- Cohorte 7 (olutasidénib en monothérapie) : patients atteints de LAM n'ayant jamais reçu de traitement et pour lesquels les traitements standard sont contre-indiqués.
- Cohorte 8 (olutasidénib en association avec l'azacitidine) : patients atteints de LAM naïfs de traitement et candidats à un traitement de première intention par l'azacitidine.

Seule la cohorte 1 concerne la population évaluée dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, soit les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ou en rechute ou réfractaire (R/R) avec des mutations IDH1 et traités par olutasidénib en monothérapie. Par conséquent, seules les données issues de cette cohorte seront présentées dans cet avis.

L'étude était composée de deux phases :

- Une phase 1 de recherche de dose et d'évaluation de la sécurité de l'olutasidénib, et ;
- Une phase 2 dont l'objectif principal était d'évaluer l'activité antileucémique et antimyélodysplasique de l'olutasidénib en monothérapie ou en association avec l'azacitidine chez des patients atteints de LAM ou de SMD, porteurs d'une mutation IDH1-R132.

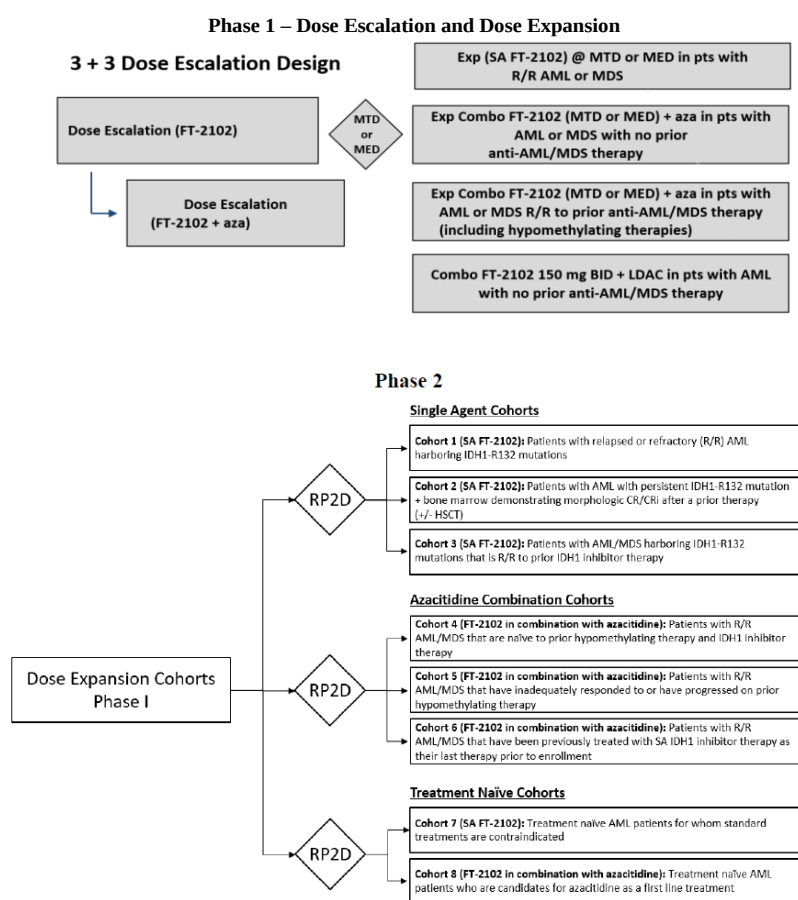


Figure 1. Schéma de l'étude 2102-HEM-101

Les critères d'inclusion de la cohorte 1 stipulaient notamment :

- Age du patient ≥ 18 ans ;
- LAM (à l'exclusion des leucémies aiguës promyélocyaires [LAP] avec translocation t[15;17]) avérée sur le plan pathologique et en rechute ou réfractaire (R/R) au traitement conventionnel ;
- Patients ayant une mutation documentée du gène IDH1-R132 d'après l'évaluation de la maladie réalisée par le centre ;
- Score de performance ECOG entre 0 et 2.

Les critères d'exclusion de la cohorte 1 stipulaient notamment :

- Patients ayant des métastases symptomatiques dans le système nerveux central (SNC) ou des atteintes tumorales symptomatiques dans d'autres régions (notamment : compression médullaire, autre emplacement soumis à une compression, lésion entraînant une douleur incontrôlée, fracture osseuse, etc.) nécessitant, en urgence, une intervention thérapeutique, des soins palliatifs, une intervention chirurgicale ou une radiothérapie ;
- Insuffisance cardiaque congestive (classe III ou IV de la New York Heart Association) ou angor instable. Antécédent d'infarctus du myocarde au cours de l'année précédant l'inclusion dans l'étude, hypertension non maîtrisée ou arythmies non maîtrisées ;
- Patients ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT

L'étude a débuté le 16/04/2018 (1^{er} patient inclus dans la phase 2 de la cohorte 1) et l'analyse intermédiaire a eu lieu le 18/06/2020.

Traitements reçus

Les patients de la cohorte 1 étaient traités par l'olutasidénib administré par voie orale (gélules de 50 mg²² et 150 mg), à une posologie de 150 mg deux fois par jour, au cours de cycles consécutifs de 28 jours jusqu'à la progression de la maladie/rechute, à l'apparition d'une toxicité inacceptable, à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), au retrait du consentement ou à la satisfaction d'un autre critère d'arrêt.

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été le taux de réponse complète (RC) / réponse complète avec rétablissement hématologique partiel (RCh) évalué par l'investigateur selon les critères d'évaluation de la réponse recommandés par l'International Working Group (IWG)²³, défini comme la proportion de patients ayant obtenu :

- une réponse complète moléculaire (RCm) : réponse complète avec maladie résiduelle minime (MRD) IDH1m indétectable ;
- une réponse complète cytogénétique (RCc) : réponse complète sans anomalie cytogénétique résiduelle;
- une réponse complète (RC) : blastes de la moelle osseuse < 5 %, absence de blastes avec bâtonnets d'Auer, absence de maladie extramédullaire, neutrophiles $\geq 1000/\mu\text{L}$, plaquettes $\geq 100\,000/\mu\text{L}$ et indépendance transfusionnelle; ou
- une réponse complète avec rétablissement hématologique partiel (RCh) : moins de 5 % de blastes dans la moelle osseuse et récupération partielle de la numération sanguine périphérique (numération plaquettaire $> 50 \times 10^9/\text{L}$ et nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $> 0,5 \times 10^9/\text{L}$).

L'étude utilisait un schéma séquentiel groupé avec deux analyses intermédiaires et une analyse terminale, avec contrôle des risques alpha et beta selon l'approche de O'Brien et Fleming :

- 1^{ère} analyse intermédiaire sur 58 patients (environ 33% de maturité des données) : si $\leq 6/58$ réponses étaient observées (ou valeur p non ajustée $\geq 0,88$), l'essai pouvait être interrompu prématurément pour cause de futilité. Cette analyse a été effectuée sur la population FAS au sein de la cohorte 1 de la phase 2 (12/02/2019). Lors de la première analyse intermédiaire, l'étude n'était pas destinée à s'arrêter pour cause d'efficacité.
- 2^{ème} analyse intermédiaire sur 115 patients (environ 67% de maturité des données) : si $\geq 28/115$ réponses ont été observées (ou si la valeur p non ajustée est $\leq 0,0057$), l'essai pouvait arrêter

²² Ce dosage ne fait pas l'objet de la présente demande.

²³ Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-4649.

le recrutement en raison d'une efficacité démontrée. Si ≥ 20 réponses (ou si la valeur p non ajustée est $> 0,2718$), l'essai pouvait être arrêté pour futilité. Cette analyse a été effectuée sur la population EE.

Si l'étude n'était pas interrompue prématurément pour des raisons d'efficacité ou de futilité, il était prévu d'inclure au total au moins 173 patients évaluable. Pour tenir compte de la discordance entre les tests centraux et locaux de la mutation IDH1-132, il était prévu d'inclure environ 190 patients dans cette cohorte.

Un test exact unilatéral pour une proportion binomiale a été effectué afin de tester l'hypothèse nulle d'un taux de RC/RCh inférieur à 15 %²⁴. Si la valeur p exacte unilatérale est inférieure à 0,0245, on conclura à un taux de RC/RCh supérieur à 15 %, équivalant à l'observation d'au moins 36 réponses RC/RCh sur exactement 173 patients.

Les critères de jugement secondaires ont été : taux de réponse complète (TRC), taux de réponse globale (TRG), la meilleure réponse globale (MRG), temps avant réponses (RC/RCh, RC, réponse globale), durée de réponse (RC/RCh, RC, réponse globale), taux d'absence de dépendance transfusionnelle (TI pour Transfusion Independence), survie sans événement (SSE), survie globale (SG). Le bénéfice de l'olutasidénib est aussi étayé par les patients ayant arrêté le traitement pour recevoir une GCSH. Aucun contrôle du risque alpha n'était effectué sur ces critères, leur analyse étant dite descriptive.

Population d'analyse

Population d'analyse complète (FAS) : comprenait l'ensemble des patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose d'olutasidénib. Cette population d'analyse a été utilisée lors des analyses de l'efficacité et était identique à la population d'analyse de la sécurité (SAS), qui comprenait tous les patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

Population d'analyse évaluable pour l'efficacité (EE) : comprenait tous les patients présentant des mutations IDH1 R132 confirmées (par le laboratoire central) et ayant reçu la première dose d'olutasidénib au moins 6 mois avant la date de gel des données d'analyse (18 juin 2020). Cette population d'analyse est la population principale pour l'évaluation de l'efficacité.

Population de l'étude

Un total de 153 patients ont été inclus dans la population FAS et 123 patients dans la population EE de la cohorte 1 de la phase 2 de l'étude 2102-HEM-101. A la date de la 2^{ème} analyse intermédiaire (cut-off du 18/06/2020), 110 patients (72 %) ont arrêté le traitement dont les raisons majoritaires étaient la progression de la maladie (31 %), la survenue d'évènement indésirable (14 %), le décès (10 %) ou la greffe (8%).

A l'inclusion, l'âge médian (min – max) des patients était de 71 ans (32 – 89 ans) avec 31 % des patients avec un âge ≥ 75 ans, et 52 % des patients étaient des hommes.

La majorité des patients avaient une LAM de novo (65 %). L'ancienneté médiane du diagnostic de LAM (min – max) était de 12,70 mois (0,7–151,5 mois). La LAM était réfractaire chez 31 % des patients et en rechute chez 69 % des patients, avec une rechute ≤ 12 mois dans 70 % des cas. Parmi les patients en rechute, 31 % des patients étaient en rechute d'emblée, 56 % en rechute non traitée et 13 % en rechute réfractaire.

La majorité des patients avait un risque cytogénétique intermédiaire (71 %) et une mutation IDH1 (96%), avec une majorité de mutation IDH1 de type R132C (56 %). La majorité des patients avaient 1

²⁴ Seuil fixé par le laboratoire à partir de données historiques recueillies dans la littérature.

à 3 co-mutations initiales (61 %). Le stade ECOG était 0 pour 31 % des patients, 1 pour 52 % des patients, ou 2 pour 16 % des patients.

La médiane et la moyenne de blastes médullaires étaient respectivement de 38 % et 44 %. La médiane et la moyenne de blastes dans le sang périphérique étaient respectivement de 19 % et 36 %. Le taux initial de globules blancs était $< 15 \times 10^9/L$ chez 90 % des patients, 57 % des patients avaient nombre absolu de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$, 82 % des patients avaient un taux d'hémoglobine ≥ 80 g/L et 48 % des patients avaient un nombre de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$. Une fonction rénale altérée (clairance de la créatinine < 90 mL/min) était présente chez 60 % des patients à l'inclusion.

Tous les patients avaient déjà reçu des traitements anticancéreux antérieurs avec un nombre médian (min – max) de 2 traitements antérieurs (1 – 7) et plus de 4 traitements antérieurs chez 21 % des patients. Des antécédents de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ont été rapportés chez 10 % des patients. Un traitement antérieur par des agents néoplasiques avait été administré chez 99 % des patients, dont les plus fréquents étaient la cytarabine (71 %) et l'idarubicine (42 %). Les traitements antérieurs par agents hypométhylants comprenaient l'azacitidine (33 %) et la décitabine (10 %).

La population EE (population principale pour l'évaluation de l'efficacité) est cohérente avec la population FAS décrite.

Résultats sur le critère de jugement principal

Avec suivi médian de 9,7 mois, une réponse complète (RC) / réponse complète avec rétablissement hématologique partiel (RCh), évalué par l'investigateur, a été observée chez 41 patients (33 % ; IC₉₅ % [Clopper-Pearson] : 25,1 – 42,4) de la population EE.

Dans la population EE, 30% (soit 37 patients) ont eu une réponse complète moléculaire (RCm), une réponse complète cytogénétique (RCC) ou une réponse complète (RC) et 3% (soit 4 patients) ont eu une réponse complète avec rétablissement hématologique partiel (RCh).

Résultats sur les critères de jugement secondaire

Les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Tableau 2. Critères de jugement secondaires – Population EE (Cohorte 1 ; cut-off du 18/06/2020)

Critère de jugement	Cohorte 1 phase 2 Olutasidénib 150 mg N=123
Durée de la RC/RCh	
Patients ayant obtenu une RC/RCh, n (%)	41 (33)
Patients ayant présenté un événement, n (%)	14 (34)
Médiane, mois	NE
IC ₉₅ %	(10,60 ; NE)
Temps avant RC/RCh	
Médiane, mois	1,9
IC ₉₅ %	(0,9 ; 5,6)
Durée de la réponse complète	
Patients ayant présenté un événement, n (%)	14 (34)

Critère de jugement	Cohorte 1 phase 2 Olutasidénib 150 mg N=123
Médiane, mois	NE
IC _{95%}	(10,6 ; NE)
Temps avant RC	
Médiane, mois	2,45
Min – max, mois	0,9 – 5,6
Taux de réponse globale	
Patients ayant obtenu une réponse globale (réponse ≥ réponse partielle), n (%)	57 (46)
IC _{95%}	(37,3 ; 55,6)
Meilleur réponse globale, n (%)	
RC	37 (30)
RCh	4 (3)
RCi	14 (11)
Absence morphologique de leucémie (AML)	1 (1)
RP	1 (1)
Maladie stable	40 (33)
Maladie en progression	8 (7)
Ne peut être évaluée/Non évaluée	18 (15)
Durée de la réponse globale (RP ou mieux)	
Patients ayant présenté un événement, n (%)	26 (46)
Médiane, mois	11,7
IC _{95%}	(7,40 ; NE)
Temps avant la première réponse globale	
Médiane, en mois	1,9
IC _{95%}	(0,9 ; 10,2)
Survie globale – population FAS (n=153)	
Patients (%) présentant des événements	73 (48)
Médiane, en mois	10,5
IC _{95%}	(7,70 ; 15,10)

Taux d'absence de dépendance transfusionnelle

Parmi les 86 patients qui présentaient initialement une dépendance aux transfusions de globules rouges (GR) et/ou de plaquettes, 29 (34 %) sont sortis de cette dépendance au cours d'une période post-instauratation d'une durée de 56 jours. Parmi les 61 patients ne présentant initialement pas de dépendance aux transfusions de GR et de plaquettes, 39 (64 %) n'ont pas développé de dépendance au cours d'une période post-instauratation d'une durée de 56 jours.

A noter, 14 patients (11 %) des patients de la population EE ont arrêté le traitement et ont reçu une GCSH dans la période suivant immédiatement l'arrêt du traitement. Treize patients ont arrêté le traitement en vue de la GCSH et 1 patient a arrêté le traitement en raison d'un EI. Dix patients ayant arrêté le traitement à l'étude, puis reçu une GCSH, ont obtenu une meilleure réponse globale de type RC/RCh et 3 patients ont obtenu une meilleure réponse globale de type RCi.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude 2101-HEM-101 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L²⁵. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude 2102-HEM-101

L'analyse de la tolérance a été faite chez les patients de la cohorte 1 ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude (population FAS). Cette population représente 153 patients.

La durée médiane de traitement par l'olutasidénib (min – max) a été de 142,0 jours (3 – 795 jours).

L'ensemble des patients (100 %) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI plus fréquemment rapportés étaient les nausées (38 %), la constipation, l'augmentation des globules blancs (25 %, chacun), la diminution de globules rouges (24 %), la fièvre (23 %), la neutropénie fébrile (22 %) et la fatigue (21 %).

Un EI de grades ≥ 3 a été signalé chez 120 patients (78 %). Les EI de grade 3-4 les plus fréquemment rapportés étaient : la neutropénie fébrile (20 %), la diminution des globules rouges (19 %), la diminution de la numération plaquettaire (16 %) et diminution des neutrophiles (13 %).

Un EI grave (EIG) a été observé chez 102 patients (67 %). Les EIG les plus fréquemment signalés étaient la progression de la maladie (15 %), la neutropénie fébrile (14 %), la pneumonie et le syndrome de différenciation (8 %, chacun).

Au total, 45 patients (29 %) ont rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement dont le plus fréquemment rapporté était la progression de la maladie (13 %).

Soixante-treize décès (48 %) ont été rapportés dont 45 décès sont survenus à la suite d'un EI (31 %). La progression de la maladie est l'EI ayant conduit au décès le plus fréquemment rapporté (21 patients, 14 %), suivi par la pneumonie (3 patients, 2 %).

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- 33 patients (22 %) ont rapporté un EI hépatobiliaire dont 19 patients (12 %) ont rapporté un EI de grades 3-4 ;
- 21 patients (14 %) ont rapporté un syndrome de différenciation dont 12 patients (8 %) ont rapporté un EI de grades 3-4 ;
- 13 patients (8 %) ont rapporté un allongement de l'intervalle QT dont un patient (1 %) a rapporté un EI de grade 3.

²⁵ EQ-5D-5L évalue 5 items représentant 5 dimensions : la mobilité, les soins de soi, les activités habituelles, les douleurs et l'inconfort et l'anxiété et la dépression. La version à 5 niveaux (EQ-5D-5L) repose sur 5 modalités de réponses : la réponse se fait sur des échelles en 5 points (1 : pas de problème ; 2 : problèmes légers ; 3 : problèmes modérés ; 4 : problèmes sévères ; 5 : problèmes extrêmes ou incapacité totale), et donne lieu à un « score », ou « un code résumé » sous forme de 5 chiffres consécutifs, correspondant aux 5 réponses. Cette évaluation est complétée par une échelle visuelle analogique (0 étant le pire état possible et 100 le meilleur).

3.4 Données d'utilisation

Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM à la spécialité REZLIDHIA (olutasidénib) le 1er décembre 2022 dans l'indication : « *REZLIDHIA is an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) inhibitor indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a susceptible IDH1 mutation as detected by an FDA-approved test* ».

Un rapport périodique des effets indésirables (ou PADER pour *Periodic Adverse Drug Experience Report*), couvrant la période du 1^{er} décembre 2022 au 28 février 2023, a été déposé par le laboratoire.

Durant cette période, 23 patients ont été exposés à l'olutasidénib. Au total, 6 cas et 15 événements ont été rapportés à la FDA :

- 3 événements graves sans issue fatale ont été rapportés : 2 événements graves non répertoriés (1 diverticulite intestinale perforée, 1 syndrome de différenciation) et 1 cas grave répertorié (dyspnée) ;
- 12 événements non graves ont été rapportés : 7 événements non graves non répertoriés et 5 événements non graves répertoriés.

3.5 Modification du parcours de soins

Les gélules d'olutasidénib doivent être administrées par voie orale chaque jour à heure fixe. Un intervalle minimal de 8 heures entre deux doses doit être respecté. Le médicament doit être pris à jeun au moins 1 heure avant un repas ou 2 heures après.

Aucun élément ne permet d'évaluer l'impact de Olutasidénib Pharma Blue sur le parcours de soins.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Selon le laboratoire, aucun essai clinique supplémentaire n'est prévu dans l'indication concernée.

➔ Dans d'autres indications

Une étude est en cours dans l'évaluation de l'efficacité de l'olutasidénib chez les patients avec tumeurs solides avancées et gliomes porteurs d'une mutation IDH1 R132X. D'autres études sont en cours dans l'évaluation de la toxicité de l'olutasidénib, des interactions médicamenteuses ou des paramètres pharmacodynamiques.

4. Discussion

Au total, Olutasidénib Pharma Blue a suggéré une efficacité dans une cohorte de 157 patients atteints de patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) en rechute ou réfractaire (R/R) avec des mutations IDH1, issue d'une étude de phase I/II (2102-HEM-101), sur le taux réponse complète (RC) / réponse complète avec rétablissement hématologique partiel (RCh), évalué par l'investigateur : 33 % [IC_{95%} : 27,7 % - 43,7 %].

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le schéma non comparatif de l'étude 2102-HEM-101 ne permet pas d'estimer son efficacité relative par rapport à l'efficacité des alternatives thérapeutiques, à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie ;

- l'étude a été réalisée en ouvert. Un biais d'évaluation sur le recueil de données subjectives est possible ;
- un plan de développement limité à des résultats issus d'une cohorte de patients d'une étude de phase I/II non comparative multi-cohorte et l'absence de données issues d'une comparaison indirecte qui demeure réalisable ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie ;
- un profil de tolérance marqué par la survenue d'EI de grade ≥ 3 chez 78 % patients, d'EI grave chez 67 % des patients et un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement chez 29 % des patients ;
- la population de l'étude était hétérogène dont la LAM était réfractaire chez 31 % des patients et en rechute chez 69 % des patients, avec une rechute ≤ 12 mois dans 70 % des cas.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées à une étude de phase I/II non comparative ne permettant pas de tirer des conclusions robustes sur l'apport thérapeutique du olutasidénib par rapport aux alternatives disponibles dans le champ de l'indication sollicité pour la prise en charge, l'impact sur la morbi-mortalité ainsi que sur la qualité de vie de Olutasidénib Pharma Blue (olutasidénib) reste donc à définir.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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 pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de Olutasidénib Pharma Blue (olutasidénib) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la leucémie aiguë myéloïde est une pathologie engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients. En France, l'incidence de la leucémie aiguë myéloïde a été estimée à 3 428 nouveaux cas en 2018.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des alternatives thérapeutiques, au regard des connaissances médicales avérées, au même niveau de la stratégie thérapeutique (LAM en rechute ou réfractaire), dans la mesure où :

- en cas d'éligibilité à une chimiothérapie intensive, indépendamment du statut IDH, les protocoles de chimiothérapie de rattrapage, représentés par la cytarabine associée à une anthracycline (FLAGIDA ; MEC ; CLAG-M etc.), sont recommandés et disponibles. Une allogreffe de CSH peut également être envisagée chez ces patients ;
- en cas d'inéligibilité à une chimiothérapie intensive, indépendamment du statut IDH, l'azacitidine (VIDAZA) (hors AMM) ou la cytarabine faible dose, le vénétoclax en association à l'azacitidine ou la cytarabine à faible dose sont recommandés et disponibles ;
- en cas de mutation FLT3 (co-mutation IDH1 et FLT3 possible), XOSPATA (gilteritinib) est recommandé et disponible ;
- en cas de mutation IDH1, malgré l'absence d'AMM dans cette indication, l'ivosidénib est présenté dans les recommandations.

Il convient de souligner que les données actuellement disponibles pour OLUTASIDENIB PHARMA BLUE (olutasidénib) (essai monobras de phase I/II) ne permettent pas de présumer de l'apport de cette spécialité en comparaison aux alternatives thérapeutiques identifiées ni de préciser sa place par rapport à ces médicaments. Dans ce contexte, les alternatives thérapeutiques identifiées sont retenues comme traitements appropriés.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée au regard de l'existence de traitements appropriés.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car :

- Olutasidénib Pharma Blue (olutasidénib) n'a pas démontré de bénéfice clinique supplémentaire ou un meilleur profil de tolérance par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents.

- Le plan de développement n'est pas adapté du fait du design non comparatif de l'étude de phase I/II présentée et du fait qu'aucune nouvelle donnée clinique ne soit attendue avec Olutasidénib Pharma Blue (olutasidénib) permettant d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- Olutasidénib Pharma Blue (olutasidénib) n'est pas susceptible de combler un besoin médical non ou insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de Olutasidénib Pharma Blue dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation sensible de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.