

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 février 2013

DACOGEN 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1 flacon (CIP : 2670383)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	décitabine
Code ATC (année)	L01BC08 (Analogues de la pyrimidine)
Motif de l'examen:	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Dacogen est indiqué pour le traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard. »

SMR	Le SMR est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Considérant : - d'une part, un effet thérapeutique noté principalement sur la rémission complète, sans impact démontré sur la survie globale et, - d'autre part, la restriction des options thérapeutiques à ce stade de la maladie et pouvant être représentées notamment par les soins de support seuls, la Commission de la transparence attribue à DACOGEN une ASMR mineure (niveau IV) dans la stratégie de traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au regard des traitements conventionnels jusque là disponibles, DACOGEN constitue un traitement de première intention dans la stratégie de prise en charge de la leucémie aiguë myéloïde, âgés de 65 ans et plus et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard avec un apport montré principalement sur la rémission complète mais sans impact démontré sur la survie globale.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (européenne centralisée)	Date de l'AMM (procédure centralisée) : 20 septembre 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament orphelin
Classification ATC	2012 L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 : Agents antinéoplasiques L01B : Antimétabolites L01BC : Analogues de la pyrimidine L01XE11 : décitabine

02 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« Dacogen est indiqué pour le traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard. »

03 POSOLOGIE

« Lors d'un cycle de traitement, DACOGEN est administré à la dose de 20 mg/m² de surface corporelle par perfusion intraveineuse d'une heure répétée quotidiennement pendant 5 jours consécutifs (c'est-à-dire, un total de 5 doses par cycle de traitement).

La dose quotidienne totale ne doit pas excéder 20 mg/m² et la dose totale par cycle de traitement ne doit pas excéder 100 mg/m². En cas d'oubli d'une dose, le traitement devra être repris dès que possible. Le cycle doit être répété toutes les 4 semaines en fonction de la réponse clinique du patient et de la toxicité observée. Il est recommandé que les patients soient traités par un minimum de 4 cycles ; toutefois, l'obtention d'une rémission complète ou partielle peut prendre plus de 4 cycles. Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que le patient montre une réponse, un bénéfice ou présente une maladie stable, c'est-à-dire sans progression manifeste.

Si après 4 cycles, les valeurs hématologiques du patient (telles que numération plaquettaire ou numération des polynucléaires neutrophiles), ne sont pas revenues aux valeurs avant traitement ou si la maladie progresse (augmentation du nombre de blastes périphériques ou augmentation du nombre de blastes dans la moelle osseuse), le patient peut être considéré comme étant non-répondeur et d'autres options thérapeutiques alternatives à DACOGEN devront être envisagées.

Une prémédication pour prévenir les nausées et les vomissements n'est pas recommandée de manière systématique mais peut être administrée si besoin. »

04 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1, 2, 3}

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) 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 OMS retient comme seuil diagnostique l'infiltration de la moelle osseuse par plus de 20 % de blastes non lymphoïdes.

L'incidence des LAM chez l'adulte est de 5 à 8/100.000 par an en Europe ; elle augmente avec l'âge, surtout après 50 ans. Le taux de mortalité est de 4 à 6/100.000 par an. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans.

Le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) est différent selon l'âge et l'état général de la population concernée :

- chez les patients de moins de 60 ans, l'objectif thérapeutique de la LAM est curatif. Il repose sur une chimiothérapie intensive d'une durée de 6 mois environ dont le protocole de référence associe en induction la cytarabine (100-200 mg/m² ou plus) à une anthracycline et qui entraîne systématiquement une aplasie longue de plusieurs semaines nécessitant une hospitalisation en secteur protégé.

Après la phase d'induction, une phase de consolidation par chimiothérapie ou greffe de cellules souches hématopoïétiques, en fonction du risque cytogénétique, sera mise en place pour prévenir la rechute. La rémission complète est un préalable nécessaire à la survie à long terme. Le risque de rechute est important mais un patient restant en rémission complète plus de 5 ans peut être considéré comme guéri.

- chez les patients de plus de 60 ans, il est recommandé de déterminer lors du diagnostic la présence d'éléments pronostiques défavorables : fragilité, comorbidités, cytogénétique défavorable, LAM secondaire.

La chimiothérapie d'induction, similaire à celle utilisée chez l'adulte jeune, ne sera alors appliquée que si les risques de toxicité de la chimiothérapie et les risques de résistance n'apparaissent pas excessifs. Les patients présentant un score ECOG supérieur à 2, un âge supérieur à 80 ans, des signes infectieux, des comorbidités et/ou une cytogénétique défavorable ne peuvent recevoir ce type de chimiothérapie.

En Europe et aux Etats-Unis, la cytarabine à faible dose est le traitement habituellement utilisé en première ligne chez les patients âgés non candidats à un traitement par chimiothérapie d'induction à base de cytarabine et d'anthracyclines. Un traitement palliatif par hydroxyurée ou par la 6-mercaptopurine avec un traitement symptomatique peut être administré pour le contrôle de la leucocytose.

¹ Société Française d'Hématologie (SFH). Référentiel SFH 2009 [online]. 2009. Disponible: URL: <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf>

² EPAR DACOGEN (2012)

³ Acute Myeloid Leukemia NCCN 2012

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

ARACYTINE (cytarabine) utilisée en injections sous cutanées à faible dose

Selon la classification FAB (Franco-Américano-Britannique), la LAM est définie à partir de $\geq 30\%$ de blastes et celle de l'OMS retient un seuil de $\geq 20\%$. VIDAZA n'est indiqué que dans les SMD ($<30\%$ de blastes avec myélodysplasie). Si certains experts font état d'un possible usage hors AMM de VIDAZA dans les LAM, il ne constitue pas un comparateur de DACOGEN qui lui n'est indiqué que pour les LAM ($\geq 30\%$ de blastes selon la classification FAB). Les études ayant évalué VIDAZA sont fondées sur des données portant sur des patients atteints de SMD.

► Conclusion

Le comparateur pertinent disposant d'une AMM est la cytarabine à faible dose.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
USA	Oui mais dans une indication différente (le syndrome myélodysplasique)	NA
UE	Non (procédures en cours)	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier de demande d'inscription comporte :

- une étude de phase II, DACO-17 non-comparative
- une étude pivot de phase III : DACO-16.

07.1 Efficacité

Etude DACO-17

Etude de phase II non comparative chez 55 sujets de > 60 ans atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'OMS. Le critère de jugement principal de l'étude était le pourcentage de rémission complète (RC)⁴ et le critère de jugement secondaire était la survie globale. L'évaluation a été effectuée par une revue d'experts indépendants. La décitabine (DACOGEN) était administrée par perfusion intraveineuse d'1 heure à la dose de 20 mg/m² une fois par jour pendant 5 jours consécutifs répétée toutes les 4 semaines. Dans l'analyse en intention de traiter, un pourcentage de RC de 23,6 % (IC à 95 % : [13,2 – 37]) a été observé chez 13/55 des sujets traités par décitabine. Le délai médian pour obtenir une RC a été de 4,1 mois, et la durée médiane de la RC a été de 18,2 mois. La médiane de survie globale de la population en intention de traiter a été de 7,6 mois (IC 95 % : [5,7 - 11,5]).

Etude DACO-16⁵

Etude de phase III randomisée ouverte ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la décitabine versus un traitement conventionnel (cytarabine à faible dose ou soins de support) chez des patients de 65 ans et plus, atteints d'une leucémie aiguë myéloïde, non candidats à la chimiothérapie d'induction standard.

Avant randomisation, il était demandé au patient, sur conseil du médecin, sa préférence entre un traitement par cytarabine à faible dose ou les soins de support, uniquement en cas de randomisation dans le groupe traitements conventionnels.

Les patients étaient randomisés avec un ratio 1:1 dans l'un des deux groupes suivants :

- groupe décitabine : les patients recevaient une perfusion par voie intraveineuse d'une heure de 20 mg/m² de surface corporelle par jour, 5 jours consécutifs par cycle de 28 jours ;
- groupe traitement conventionnel : les patients recevaient, selon leur choix (préalablement émis) :
 - o soit de la cytarabine administrée à la dose de 20 mg/m² par voie sous-cutanée une fois par jour pendant 10 jours par cycles de 28 jours,
 - o soit uniquement des soins de support : antibiotiques, antifongiques, transfusions, plasma, nutrition entérale ou parentérale, irradiation dans le but de contrôler la douleur, érythropoïétine...

La randomisation des patients était stratifiée selon les critères suivants, connus comme étant des facteurs pronostiques de la LAM⁶ :

⁴ Définie comme suit :

- pourcentage de blastes médullaires <5% ;
- nombre de cellules nucléées ≥ 200 (et absence de blastes avec des corps d'Auer ou persistance de pathologie extramédullaire) ;
- pourcentage de neutrophiles > 1 000/μL ;
- pourcentage de plaquettes ≥ 100 000/μL ;

Le sujet ne doit pas avoir reçu de transfusion une semaine au moins avant chaque évaluation.

⁵ Kantarjian H., Thomas X., et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*; 2012 Jul 20;30(21):2670-7

⁶ Wheatley K, Brookes CL, Howman AJ. Et al. Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML 14 trials. *British J of Hematol* 2009;145:598-605.

- le score de performance ECOG: 0 ou 1 versus 2 ;
- l'âge : 65-70 ans versus plus de 70 ans ;
- le risque cytogénétique : risque élevé versus risque intermédiaire.

Le protocole prévoyait que les sujets recevant la décitabine ou la cytarabine à faible dose puissent également recevoir des soins de support.

Les patients étaient traités jusqu'à rechute, progression de la maladie, décès, toxicité inacceptable, absence de bénéfice clinique, maladie intercurrente empêchant le traitement ou à la demande du patient ou du médecin.

Le critère de jugement principal était la survie globale définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

- le pourcentage de rémission morphologique complète (RC, évalué par un comité d'experts indépendants) et de rémission complète avec récupération partielle des plaquettes (RCp) (voir définitions en Annexe 1);
- l'incidence et la sévérité de la toxicité.

Les principaux critères exploratoires étaient les suivants :

- survie sans événement : la survie sans événement était définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue de l'événement ou le dernier suivi disponible. L'événement était défini par l'échec du traitement (arrêt du traitement dû au décès, à la progression de la maladie, ou à un effet indésirable lié au traitement), la rechute suite à une rémission complète, le décès, le dernier suivi disponible.
- survie sans progression : la survie sans progression était définie par le délai entre la date de randomisation et la date de progression ou de décès.
- survie sans rechute : la survie sans rechute n'était applicable qu'aux patients ayant présenté une rémission complète. Elle était définie par le délai entre la date de rémission et le premier des événements suivants : rechute, décès ou perte de vue.

Critères d'inclusion :

- LAM, d'après la classification de l'OMS ($\geq 20\%$ de blastes médullaires), de novo ou secondaire, nouvellement diagnostiquée et confirmée histologiquement
- un âge ≥ 65 ans
- un risque cytogénétique élevé ou intermédiaire d'après le Southwest Oncology Group
- un score de performance OMS / ECOG : 0 à 2
- des valeurs biologiques suivantes :
 - hématologiques : leucocytes $\leq 40\,000/\text{mm}^3$
 - hépatiques : bilirubine $\leq 1,5 \times \text{LNS}$ (limite normale supérieure), ASAT ou ALAT $\leq 2,5 \times \text{LNS}$
 - rénales : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft et Gault) $\geq 40 \text{ mL/min}$
- une espérance de vie d'au moins 12 semaines.

Critères de non inclusion :

- leucémie aiguë promyélocytaire (classification M3)
- anomalies du caryotype : t(8;21), anomalie du chromosome 16 ou t(15;17)
- leucémie avérée du système nerveux central
- présence d'autre tumeur malignes systémique
- angor instable ou insuffisance cardiaque congestive de classe 3 ou 4 selon la New-York Heart

Association (NYHA)

- maladie respiratoire chronique nécessitant l'utilisation quotidienne d'oxygène
- moelle osseuse non aspirable
- traitement précédent par chimiothérapie (à l'exception de l'hydroxyurée), incluant l'azacitidine, la cytarabine ou DACOGEN pour tout type de troubles myéloïdes
- traitement par un médicament expérimental au cours des 4 semaines de randomisation
- être considéré comme candidat potentiel à une greffe de cellules souches hématopoïétiques pendant les 12 semaines post-randomisation
- traitement par radiothérapie pour une atteinte extra-médullaire dans les 2 semaines précédant la randomisation
- troubles médicaux ou psychiques incompatibles avec l'étude (à la discrétion de l'investigateur)
- co-morbidité provoquant un dysfonctionnement organique non lié à la leucémie
- infection active incontrôlée exigeant l'utilisation d'antibiotiques
- VIH avéré

Analyse statistique

Le critère principal de cette étude était la survie globale.

L'étude a été conçue afin de détecter une réduction de 25% du risque de décès (Hazard Ratio de survie globale = 0,75) avec une puissance d'au moins 80%. La taille de l'échantillon a été calculée avec l'hypothèse d'une médiane de survie de 6 mois dans le bras traitements conventionnels et de 8 mois dans le bras DACOGEN, d'un risque α de 0,05 et de la réalisation d'un test bilatéral.

L'inclusion de 480 patients (240 par bras de traitement) devait permettre de détecter une réduction de 25% du risque de mortalité attendue et ce, après avoir observé 385 événements. Une période d'inclusion de 15 mois était prévue pour inclure le nombre de patients nécessaires.

Pour l'analyse de la survie globale, les patients toujours en vie à la date de clôture de la base étaient censurés à la dernière date de vie connue.

Une analyse de Kaplan-Meier a permis d'estimer la distribution et la médiane de survie globale. Un test de log-rank stratifié a été utilisé pour effectuer les comparaisons statistiques entre les deux bras de traitement. La stratification a permis de diminuer la variabilité de la réponse due aux covariables. Les facteurs de stratification étaient l'âge (<70, ≥70 ans), le risque cytogénétique (risque intermédiaire vs risque élevé) et le score de performance ECOG (0-1 vs 2). Les estimations du Hazard Ratio et de son intervalle de confiance ont été obtenues par un modèle de Cox stratifié sur l'âge, le risque cytogénétique et le score de performance ECOG.

Après ajustement du risque alpha pour 2 analyses intermédiaires, le risque alpha de significativité de l'analyse principale (28 octobre 2009) a été fixé à 0,0462 (test bilatéral).

Résultats :

Un total de 485 patients a été randomisé : 242 patients dans le groupe décitabine et 243 patients dans le groupe traitement conventionnel. L'âge médian des patients était de 73 ans.

La majorité des patients (74,3%) présentait un score ECOG 0 ou 1 (une autonomie complète ou une simple réduction lors des efforts).

Environ deux tiers (64,3%) des patients présentaient une LAM de novo, c'est-à-dire sans étiologie connue. Le délai médian depuis le diagnostic était de 15 jours avant l'inclusion dans l'étude.

Dans le groupe traitement conventionnel, 28 patients ont reçu des soins de support et 215 (88%) ont reçu la cytarabine à faible dose.

Tableau 1 : Etude DACO-16 – Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Caractéristiques	Décitabine N = 242	Traitements conventionnels N = 243
Age, N	242	243
Moyenne, années (SD)	73,14 (5,24)	73,53 (5,67)
Médiane, années	73,0	73,0
Intervalle (min ; max), années	64 ; 89	64 ; 91
< 65 ans, n (%)	3 (1,2%)	1 (0,4%)
65 – 69 ans, n (%)	68 (28,1%)	69 (28,4%)
70 – 74 ans, n (%)	76 (31,4%)	74 (30,5%)
75 – 79 ans, n (%)	65 (26,9%)	57 (23,5%)
≥ 80 ans, n (%)	30 (12,4%)	42 (17,3%)
Temps depuis le diagnostic de LAM (jours), N	241	239
Moyenne, jours (SD)	19,05 (25,08)	27,41 (46,37)
Médiane, jours	14,0	15,0
Intervalle (min ; max), jours	3,0 ; 346,0	0 ; 398,0
Type de LAM, N (%)	242	243
De novo	155 (64,0%)	157 (64,6%)
Secondaire	87 (36,0%)	84 (34,6%)
NA	0	2 (0,8%)
Origine de la LAM secondaire, N	87	84
Syndrome myélodysplasique	59 (67,8%)	74 (88,1%)
Trouble myélodysplasique	16 (18,4%)	8 (9,5%)
Exposition prouvée à un facteur de risque	12 (13,8%)	2 (2,4%)
Blastes médullaires, N (%)	241	241
<20	4 (1,7%)	8 (3,3%)
20-30	65 (27,0%)	58 (24,1%)
>30-50	67 (27,8%)	74 (30,7%)
>50	105 (43,6%)	101 (41,9%)
Moyenne (SD)	50,31 (23,83)	49,58 (23,45)
Médiane	46,6	45,0
Intervalle (min ; max)	3 ; 100	0 ; 100
Score de performance ECOG, N	242	243
0	42 (17,4%)	47 (19,3%)
1	140 (57,9%)	131 (53,9%)
2	60 (24,8%)	65 (26,7%)
Risque cytogénétique, N	241	242
Intermédiaire	152 (63,1%)	154 (63,6%)
Elevé	87 (36,1%)	87 (36,0%)
NA	2 (0,8%)	0
NC	0	1 (0,4%)
Sujets présentant au moins une comorbidité	196 (81,0%)	199 (81,9%)
1 comorbidité	93 (38,4%)	87 (35,8%)
2 comorbidités	70 (28,9%)	73 (30,0%)
3 comorbidités ou plus	33 (13,6%)	39 (16,0%)

SD : déviation standard ou écart-type ; NA : Non Applicable ; NC : Non Connu

Résultat sur le critère principal : survie globale

Lors de l'analyse principale (réalisée en octobre 2009) après 396 décès, la médiane de survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : 7,7 mois IC95% : [6,2 - 9,2] dans le groupe décitabine versus 5,0 mois IC95% : [4,3 - 6,3] dans le groupe traitement conventionnel. (HR = 0,85 IC95% : [0,69 - 1,04] ; p = 0,1079).

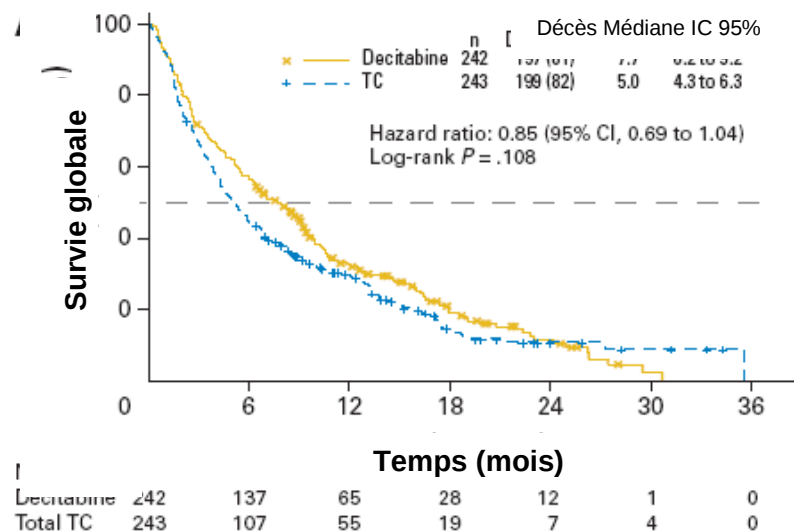
Lors de cette analyse, le suivi médian des patients était de 7,0 mois [min : 0,3 – max : 30,7] dans le groupe décitabine versus 5,0 mois [min : 0,2 – max : 35,6] dans le groupe traitements conventionnels.

Tableau 2 : Etude DACO-16 – Résultats du critère principal (population ITT ; 28 octobre 2009 - après 396 décès)

	Décitabine N = 242	Traitements conventionnels N = 243
Patients randomisés, ITT	242	243
o Patients censurés, n (%)	45 (18,6%)	44 (18,1%)
o Toujours vivants, n (%)	44 (18,2%)	43 (17,7%)
o Perdus de vue, n (%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Survie globale (mois)^a		
o 25 ^{ème} percentile [IC95%]	2,6 [2,1 - 3,4]	2,0 [1,7 - 2,7]
o Médiane [IC95%]	7,7 [6,2 - 9,2]	5,0 [4,3 - 6,3]
o 75 ^{ème} percentile [IC95%]	16,3 [12,7 - 17,9]	13,3 [10,4 - 16,3]
Taux de survie [IC95%]		
o Taux de survie à 6 mois	56,9% [50,4 - 62,9]	44,3% [38,0 - 50,4]
o Taux de survie à 12 mois	32,6% [26,6 - 38,8]	29,4% [23,6 - 35,3]
o Taux de survie à 18 mois	19,1% [13,8 - 25,0]	14,6% [9,9 - 20,2]
p*	0,1079	
Hazard ratio [IC95%]	0,85 [0,69 - 1,04]	

^a : le délai de survie est le délai entre la date de randomisation et la date de décès toutes causes confondues ; le délai de survie des patients non décédés au moment de l'analyse est censuré sur la date de dernière nouvelle ou de perte de vue ; *log-rank stratifié sur stade ECOG, âge et risque cytogénétique

Figure 1 : Etude DACO-16 – Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (critère principal ; 28 octobre 2009)



Les résultats de l'analyse de sensibilité non stratifiée sur l'âge, le risque cytogénétique et le score ECOG étaient équivalents à ceux de l'analyse stratifiée.

Une analyse de sensibilité censurant les patients ayant reçu un traitement par chimiothérapie intensive, azacitidine ou décitabine suite à l'arrêt du traitement d'étude, a été réalisée afin de refléter l'effet propre des traitements d'étude. Sur la base d'analyse 2009, 75 patients avaient eu recours à un de ces traitements suite à l'arrêt de l'étude : 31 dans le groupe décitabine, 44 dans le bras traitement conventionnels. L'analyse après censure a suggéré une valeur du HR de 0,80

[IC95% : 0,64 - 0,99]) avec une médiane de survie de 5,3 mois IC95% : [4,3 - 6,7] dans le groupe traitements conventionnels versus 8,5 mois IC95% : [6,5 - 9,5] dans le groupe décitabine (test du log-rank $p = 0,0437$).

Une analyse post-hoc, réalisée avec un suivi supplémentaire d'un an a suggéré une différence de 2,7 mois sur la médiane de survie globale entre les deux groupes de patients en faveur de la décitabine : 7,7 versus 5,0 ; HR = 0,82 IC95% : [0,68 – 0,99] ; test de log-rank $p = 0,0373$.

Résultats sur les critères secondaires réalisés lors de l'analyse principale donnés à titre d'information :

- le pourcentage de rémission morphologique complète et de rémission complète avec récupération partielle des plaquettes a été de 17,8% dans le groupe décitabine versus 7,8% dans le groupe traitements conventionnels.
- la médiane de survie sans événement a été de 3,5 mois dans le groupe décitabine versus 2,1 mois dans le groupe comparateur.
- le délai médian pour obtenir la meilleure réponse a été de 4,3 mois dans le groupe décitabine et de 3,7 mois dans le groupe traitements conventionnels. La durée de la réponse a été de 8,3 mois dans le groupe décitabine et de 12,9 mois dans le groupe traitements conventionnels.
- la survie sans progression a été de 3,7 mois dans le groupe décitabine versus 2,1 mois dans le groupe comparateur.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

La fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 6% dans le groupe décitabine, 0% dans le sous groupe soins de support et de 8% dans le sous groupe cytarabine faible dose. Cette fréquence d'arrêts de traitement dans le groupe décitabine passe de 6% à 37% (et de 8% à 47% dans le groupe cytarabine faible dose) si on inclut toutes les études réalisées dans la LAM⁷.

En incluant toutes les études réalisées dans la LAM, des événements indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés chez 73% des patients du groupe décitabine, 34% des patients du sous groupe soins de support et 63% du sous groupe cytarabine à faible dose. Ces événements ont été principalement des infections (décitabine : 47%, soins de support : 28% et cytarabine : 30%), affections hématologiques et du système lymphatique (décitabine: 35%, soins de support : 0%; cytarabine : 28%).

Les principaux événements indésirables graves ont été la neutropénie fébrile (décitabine : 24%, soins de support : 0%; cytarabine : 15%), la thrombocytopénie (décitabine : 9%, soins de support : 0%; cytarabine : 5%) et la pneumonie (décitabine : 18%, soins de support : 10%; cytarabine : 14%).

07.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III randomisée ouverte a évalué l'efficacité et la tolérance de la décitabine versus un traitement conventionnel (cytarabine à faible dose ou soins de support) chez des patients de 65 ans et plus atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM), non candidats à la chimiothérapie d'induction standard (âge avancé et/ou présence de comorbidités) par cytarabine à forte dose et anthracyclines.

Le critère de jugement principal était la survie globale définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause.

Un total de 485 patients, d'âge médian de 73 ans a été randomisé : 242 patients dans le groupe décitabine et 243 patients dans le groupe traitement conventionnel.

⁷ EPAR, p74

La majorité (88%) des patients du groupe traitement conventionnel a reçu la cytarabine à faible dose. Environ trois quarts des patients (74,3%) avaient un score ECOG 0 ou 1 (une autonomie complète ou une simple réduction lors des efforts).

Environ deux tiers (64,3%) des patients présentaient une LAM de novo, c'est-à-dire sans étiologie connue. Le délai médian depuis le diagnostic était de 15 jours avant l'inclusion dans l'étude.

L'analyse principale réalisée après 396 décès (octobre 2009), a montré une médiane de survie globale non différente (HR = 0,85 IC95% : [0,69 - 1,04] ; p = 0,1079) entre le groupe décitabine 7,7 mois [6,2 - 9,2] et le groupe traitement conventionnel 5,0 mois [4,3 - 6,3].

Une analyse post-hoc réalisée avec un suivi supplémentaire d'un an a suggéré une différence de 2,7 mois sur la médiane de survie globale entre les deux groupes de patients en faveur de la décitabine : 7,7 versus 5,0 ; HR = 0,82 IC95% : [0,68 - 0,99] ; test de log-rank p = 0,0373.

Les résultats sur les critères secondaires réalisés lors de l'analyse principale ont montré :

- un pourcentage de rémission morphologique complète et de rémission complète avec récupération partielle des plaquettes de 17,8% dans le groupe décitabine versus 7,8% dans le groupe traitements conventionnels.
- un délai médian pour obtenir la meilleure réponse de 4,3 mois dans le groupe décitabine et de 3,7 mois dans le groupe traitements conventionnels. La durée de la réponse a été de 8,3 mois dans le groupe décitabine et de 12,9 mois dans le groupe traitements conventionnels.
- une médiane de survie sans événement de 3,5 mois dans le groupe décitabine versus 2,1 mois dans le groupe comparateur.
- une survie sans progression de 3,7 mois dans le groupe décitabine versus 2,1 mois dans le groupe comparateur.

La toxicité de la décitabine a été essentiellement infectieuse : neutropénie fébrile et pneumonie notées comme événements indésirables graves dans environ 20% des cas (0% et 10% respectivement dans le groupe soins de support et respectivement 15% et 14% dans le groupe cytarabine).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En Europe et aux Etats-Unis, la cytarabine à faible dose est le traitement habituellement utilisé en première ligne de la LAM chez les patients très âgés ou jugés inaptes à supporter un traitement intensif (OMS>2 ou lourdes co-morbidités) à base de cytarabine à forte dose et d'anthracyclines. Un traitement palliatif par hydroxyurée ou par 6-mercaptopurine avec un traitement symptomatique peut aussi être administré pour contrôler la leucocytose.

Au regard des traitements conventionnels jusque là disponibles et compte tenu d'un bénéfice montré sur la rémission complète qui est l'objectif à court terme recherché, DACOGEN constitue un traitement de première intention dans la prise en charge de la leucémie aiguë myéloïde, des patients âgés de 65 ans et plus et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les leucémies aiguës myéloïdes sont des affections graves qui engagent le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique des leucémies aiguës à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses peu nombreuses.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▀ Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) peut être considéré comme faible (du fait de leur rareté).

L'amélioration de la prise en charge de la LAM constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan Maladies Rares, Plan Cancer).

Au vu des données cliniques disponibles [étude versus traitements conventionnels (cytarabine ou soins de support) suggérant une faible amélioration de survie globale], l'impact de la spécialité DACOGEN en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport aux stratégies thérapeutiques actuelles, n'est pas établi.

Ainsi, la spécialité DACOGEN ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible sur l'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt en santé publique pour la spécialité DACOGEN .

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DACOGEN est important dans le traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant :

- d'une part, un effet thérapeutique noté principalement sur la rémission complète, sans impact démontré sur la survie globale et,
- d'autre part, la restriction des options thérapeutiques à ce stade de la maladie et pouvant être représentées notamment par les soins de support seuls,

la Commission de la transparence estime que DACOGEN constitue une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.

09.3 Population cible

La population cible de DACOGEN correspond aux patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde, âgés de 65 ans et plus et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.

En France, le nombre de patients de 65 ans et plus présentant une leucémie aiguë en 2011 a été estimé à 1 864 patients⁸. La leucémie aiguë myéloïde est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. Selon les experts, elle représente 70% à 80% des leucémies chez l'adulte soit 1 500 patients de plus de 65 ans présentent une leucémie aiguë myéloïde (LAM).

L'incidence des LAM chez l'adulte est de 5 à 8 pour 100 000 par an en Europe⁹. Elle augmente avec l'âge, surtout après 50 ans, pour s'établir à 9,7 pour 100 000 entre 65 ans et 69 ans et jusqu'à 21,6 pour 100 000 chez les sujets âgés de 85 ans et plus¹⁰. Cette incidence rapportée à la population française¹¹ permet d'estimer le nombre de cas incidents chez les patients de 65 ans ou plus à 1 763 par an.

La population cible de DACOGEN porte sur les patients non candidats à une chimiothérapie d'induction standard. La part des patients âgés qui seront non candidats à une chimiothérapie d'induction standard peut être estimée, en France, à 40%¹².

La population cible de DACOGEN serait d'environ 700 patients par an.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de DACOGEN sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.» et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁸ INVS- INCa. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Juin 2011

⁹ Référentiel de la SFH (Société Française d'Hématologie) 2009

¹⁰ SEER Cancer Statistics Review 1975 – 2006; http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/browse_csr.php

¹¹ INSEE : <http://www.recensement-2009.insee.fr/tableauxDetailles.action?zoneSearchField=FRANCE&codeZone=1-FE&idTheme=12&idTableauDetaille=51&niveauDetail=1>

¹² Vey N et al The benefit of induction chemotherapy in patients age ≥ 75 years. A retrospective study in 110 patients from a single institution. CANCER. 2004; 101(2): 325-331

Annexe 1 : Définition des critères d'évaluation de l'étude DACO-16

Réponse	Critères pour l'évaluation par les investigateurs	Critères pour l'évaluation par le comité d'experts indépendants
Rémission morphologique complète (RC)	- Taux de blastes médullaires <5% ; - Nombre de cellules nucléées ≥ 200 (et absence de blastes avec des corps d'Auer ou persistance de pathologie extramédullaire) ; - Taux de neutrophiles $> 1\,000/\mu\text{L}$; - Taux de plaquettes $\geq 100\,000/\mu\text{L}$; - Le sujet ne doit pas avoir reçu de transfusion une semaine au moins avant chaque évaluation. Absence de durée minimale pour confirmer cet état.	- Taux de blastes médullaires <5% ; - Nombre de cellules nucléées ≥ 200 (et absence de blastes avec des corps d'Auer ou persistance de pathologie extramédullaire) ; - Taux de neutrophiles $> 1\,000/\mu\text{L}$; - Taux de plaquettes $\geq 100\,000/\mu\text{L}$; - Le sujet ne doit pas avoir reçu de transfusion une semaine au moins avant chaque évaluation. Absence de durée minimale pour confirmer cet état.
Rémission morphologique complète avec récupération incomplète des plaquettes (RCp)	Idem rémission morphologique complète excepté l'obligation du nombre de plaquettes $\geq 100\,000/\mu\text{L}$.	Idem rémission morphologique complète excepté l'obligation du nombre de plaquettes $\geq 100\,000/\mu\text{L}$.

Progression de la maladie	Pendant le premier cycle : Evaluation basée sur la numération sanguine périphérique, la preuve d'une nouvelle pathologie extramédullaire et/ou le jugement clinique de l'investigateur : - Si le nombre de blastes circulants a augmenté de plus de 50%, par rapport à la valeur prétraitement, pendant le 1^{er} cycle, les sujets pouvaient être sortis de l'étude pour progression de la pathologie ; - L'évaluation de la moelle était recommandée pour confirmer la progression de la maladie chez des patients ayant une augmentation de plus de 50% des blastes circulants. Les sujets présentant une augmentation de plus de 25% par rapport au taux de blastes médullaires prétraitement était aussi considérés comme en progression. <u>Pendant les cycles suivants</u> : la progression de la maladie est basée sur : - une augmentation du nombre de blastes circulants de plus de 50% par rapport à la valeur de base évaluée sur une aspiration médullaire réalisée au moins 7 jours précédant un cycle sur deux à partir du 3^{ème} cycle (et à la fin du 1^{er} et 3^{ème} cycle après la rémission complète le cas échéant) ; - ou sur les signes cliniques de preuve d'une nouvelle pathologie extra-médullaire ; - ou sur le jugement clinique de l'investigateur.	Pendant le premier cycle : Evaluation basée sur la numération sanguine périphérique, la preuve d'une nouvelle pathologie extramédullaire et/ou le jugement clinique de l'investigateur : - Si le nombre de blastes circulants a augmenté de plus de 50%, par rapport à la valeur prétraitement, pendant le 1^{er} cycle, le sujet était considéré en progression de maladie, si une évaluation de la moelle osseuse n'était pas réalisée. Si une évaluation de la moelle osseuse était réalisée pendant le 1^{er} cycle ou avant le début du 2^{ème} cycle, alors une augmentation de plus de 25% par rapport à la valeur de base du nombre de blastes médullaires était considérée comme une progression de la maladie. <u>Pendant les cycles suivants</u> : la progression de la maladie est définie comme une augmentation du nombre de blastes circulants de plus de 50% par rapport à la valeur de base ou d'après les signes cliniques de preuve d'une nouvelle pathologie extra-médullaire ou sur le jugement clinique de l'investigateur. <u>Détermination de la progression de la maladie pour des sujets en rémission complète ou présentant une maladie stable</u> : Progression basée sur le nombre de blastes circulants, la preuve d'une nouvelle leucémie extramédullaire et/ou sur l'avis clinique d'experts indépendants. Si le nombre de blastes circulants augmente de plus de 50% par rapport au taux le plus bas, le sujet était considéré comme en progression de maladie en l'absence d'évaluation de moelle. Si une évaluation de la moelle osseuse a été réalisée, une augmentation de plus de 25% du nombre de blastes médullaires par rapport au taux le plus bas est considérée comme une progression de la maladie.
Récurrence/rechute morphologique/ rechute après rémission complète	Réapparition de blastes leucémiques circulants ou taux de blastes médullaires $\geq 5\%$ non attribuable à une autre cause. En l'absence de blastes circulants mais avec 5% à 20% de blastes médullaires, une biopsie de la moelle devait être réalisée au minimum une semaine plus tard pour confirmer la rechute.	La rechute des sujets en rémission complète est définie par la réapparition de blastes leucémiques circulants ou de plus de 5% de blastes médullaires non attribuables à une autre cause (par exemple, la reconstitution de la moelle osseuse après thérapie de consolidation). L'apparition de nouveaux changements dysplasiques, la réapparition ou le développement de maladie extramédullaire prouvé au niveau cytologique indiquent une rechute. La rechute génétique était caractérisée par la réapparition d'anomalies cytogénétiques.