



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 mars 2018

Date d'examen par la Commission : 21 février 2018

décitabine

DACOGEN 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
B/1 flacon (CIP : 34009 267 038 3 7)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	L01BC08 (Analogues de la pyrimidine)
Motifs de l'examen	- Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP - Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la population-cible à la demande de la Commission
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Dacogen est indiqué pour le traitement des patients adultes 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. »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

A la demande du laboratoire, certaines données ont été masquées.

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte : - la démonstration de l'absence de supériorité de décitabine sur la survie globale (critère principal de l'étude pivot) par rapport à la prise en charge habituelle comprenant 2 options (cytarabine à faible dose et/ou soins de support seul) chez les adultes de plus de 65 ans, - l'absence de nouvelle donnée pertinente depuis la précédente évaluation de 2013, y compris chez les adultes de moins de 65 ans, la Commission considère que DACOGEN (décitabine) n'a plus de place dans la prise en charge actuelle de la leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, chez l'adulte âgé ou non et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20/09/2012 Rectificatif du 30/06/2016 (cf. 09.2 et annexe 2) : - suppression de la limite d'âge de 65 ans (extension d'indication) - modification des rubriques suivantes du RCP : « 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi » et « 4.8 Effets indésirables ». L'AMM est associée à un PGR.
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	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01B Antimétabolites L01BC Analogues de la pyrimidine L01XE11 décitabine

02 CONTEXTE

Le présent examen de la spécialité DACOGEN 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans le traitement des patients adultes 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 concerne à la fois :

- une modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP avec la suppression de la limite d'âge de 65 ans conduisant à une extension du périmètre de l'indication aux patients âgés de moins de 65 ans.
- la réévaluation de DACOGEN dans l'ensemble de la population adulte quel que soit l'âge du patient, à la demande de la Commission.

En effet, depuis le 20 septembre 2012, DACOGEN dispose d'une AMM chez les patients adultes âgés de 65 ans et plus dans la LAM nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard. Dans son avis du 6 février 2013¹, la Commission a considéré que DACOGEN apportait un service médical rendu (SMR) important et une ASMR IV dans la stratégie de traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus.

Le rectificatif d'AMM en date du 30 juin 2016 a donné lieu à une suppression, par l'EMA, de la limite d'âge de 65 ans conduisant à une extension du périmètre de l'indication aux patients âgés de moins de 65 ans. A l'occasion de l'élargissement du libellé d'indication, le laboratoire a initialement sollicité le remboursement dans cette tranche d'âge (< 65 ans). La Commission a souhaité réévaluer la spécialité DACOGEN dans l'ensemble de la population adulte, quel que soit l'âge du patient. En réponse à la demande de la Commission, le laboratoire a ainsi déposé un dossier actualisé de réévaluation en précisant qu'il ne sollicite plus l'inscription de DACOGEN dans son indication chez les patients adultes âgés de moins de 65 ans compte-tenu :

¹ Avis de la Commission du 6 février 2013. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12594_DACOGEN%20Ins_Avis%20CT12594.pdf [accédé le 06/11/2017]

- « de l'absence de données comparatives dans cette tranche d'âge,
- du risque limité de potentielle perte de chance chez ces mêmes patient, dans la mesure où la majorité de ceux-ci sont éligibles à une chimiothérapie d'induction standard. »

Par ailleurs, depuis l'évaluation de DACOGEN en 2013 par la Commission, la spécialité VIDAZA (azacitidine) a obtenu une extension d'indication le 28/10/2015 dans le traitement de la LAM avec > 30% de blastes médullaires selon la classification de l'OMS chez des adultes âgés de 65 ans et plus et non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le 29/06/2016, comme pour DACOGEN, la restriction d'âge aux 65 ans et plus a été supprimée par l'EMA, malgré l'absence de nouvelle donnée clinique. Dans l'avis du 21/06/2017², la Commission a considéré que le service médical rendu par VIDAZA est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication de l'AMM, c'est-à-dire chez des adultes ayant une LAM avec > 30% de blastes médullaires selon la classification de l'OMS et inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Dacogen est indiqué pour le traitement des patients adultes 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. »

04 POSOLOGIE

« L'administration de Dacogen doit être instaurée sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments chimiothérapeutiques.

Posologie

Lors d'un cycle de traitement, Dacogen est administré à la dose de 20 mg/m² de surface corporelle par perfusion intraveineuse d'1 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.

² Avis de la Commission du 21 juin 2017. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15700_VIDAZA_PIC_EI_LAM_Avis3_CT15700.pdf [accédé le 06/11/2017]

Prise en charge de la myélosuppression et des complications associées

La myélosuppression et les événements indésirables liés à la myélosuppression (thrombopénie, anémie, neutropénie, et neutropénie fébrile) sont fréquents chez les patients atteints de LAM, traités ou non. Les complications de la myélosuppression incluent infections et saignements. Le médecin traitant pourra décider de retarder le traitement si le patient présente des complications liées à une myélosuppression, telles que celles décrites ci-après :

- Neutropénie fébrile (température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ et numération des polynucléaires neutrophiles $< 1000/\mu\text{L}$)
- Infection virale, bactérienne ou fongique active (c'est-à-dire, nécessitant des anti-infectieux intraveineux ou un traitement symptomatique important)
- Hémorragie (gastro-intestinale, génito-urinaire, pulmonaire avec un nombre de plaquettes $< 25\,000/\mu\text{L}$ ou toute hémorragie du système nerveux central)

Le traitement par Dacogen pourra être repris une fois que ces affections se seront améliorées ou auront été stabilisées par un traitement adéquat (traitement anti-infectieux, transfusions, ou facteurs de croissance).

Dans les études cliniques, approximativement un tiers des patients ayant reçu Dacogen ont nécessité un report de dose. Une diminution de la dose n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Dacogen chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite chez les patients insuffisants hépatiques. Le besoin d'une adaptation de la dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'a pas été évalué. Si la fonction hépatique s'aggrave, les patients devront être étroitement surveillés (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été conduite chez les patients insuffisants rénaux. Le besoin d'une adaptation de la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale n'a pas été évalué (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). »

05 BESOIN MEDICAL^{3,4,5}

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) représentent environ 25% des leucémies de l'adulte. 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 OMS retient comme seuil diagnostique l'infiltration de la moelle osseuse par plus de 20% de blastes non lymphoïdes.

L'incidence en France est superposable à celle observée en Europe avec des taux standardisés sur la population européenne de 3,9 chez l'homme et de 3,35 chez la femme. En France, en 2012, le nombre de patients présentant une LAM (selon la définition de l'OMS, dès 20% de blastes médullaires) a été estimé à 2 791 patients : 1 746 ayant 65 ans et plus et 1 045 de moins de 65 ans³. L'incidence augmente avec l'âge, surtout après 60 ans. L'âge médian au diagnostic est de 71 ans.

La prise en charge de la LAM chez l'adulte ($<$ ou ≥ 65 ans) repose actuellement sur l'évaluation de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie d'induction avant décision thérapeutique. Cette évaluation est fondée notamment sur les caractéristiques du patient (l'âge, l'état général et les comorbidités)

³ Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes, p 57-61

⁴ SFH 2009

⁵ M.F. Fey, C. Buske Acute myeloblastic leukaemias in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2013 ; 24:138-143

et sur celles de la maladie (les caractéristiques pronostiques et notamment cytogénétiques et les antécédents de myélodysplasie, etc). Les candidats potentiels à l'allogreffe doivent être identifiés précocement, au diagnostic ou durant la phase de chimiothérapie d'induction.

Les critères de mauvais pronostic reconnus sont l'âge supérieur à 60 ans, le sous-type de LAM défini par le caryotype et la biologie moléculaire, la nature secondaire de la LAM, l'hyperleucocytose initiale et le performance status (supérieur à 2). Le caryotype en lui-même est le facteur le plus prédictif de la réponse initiale au traitement et du risque de rechute. Les anomalies sont classées en 3 catégories :

- « bon » risque : LAM avec t (15;17) correspondant aux LA promyélocytaires, t(8;21), inv(16), ou leurs équivalents moléculaires, qui sont de pronostic favorable,
- mauvais risque : LAM à caryotype complexe ou avec -5/del (5q), -7/del (7q), anomalies 3q, t(6;9), t(9;22),
- risque intermédiaire pour les LAM à caryotype normal ou avec anomalies autres. Dans cette catégorie, qui représente un peu plus de 50% des patients, la détection en biologie moléculaire d'une duplication de FLT3 ou d'un réarrangement de MLL fait passer ces patients dans le groupe de mauvais pronostic. Il existe d'autres classifications, certaines avec des différences importantes (portant notamment sur 11q23).

- Chez les sujets jeunes, le traitement est à visée curative, sauf exception, et repose sur la chimiothérapie intensive d'une durée de 6 mois environ dont le protocole de référence associe en induction la cytarabine (100 à 200 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 7 à 10 jours) à une anthracycline (daunorubicine, idarubicine ou mitoxantrone). La rémission complète est un préalable nécessaire à la survie à long terme. Après l'obtention d'une rémission complète, les patients reçoivent une phase de consolidation par chimiothérapie si leur état le permet.

Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour prévenir la rechute sera discutée en fonction de l'âge, des comorbidités, des caractéristiques pronostiques et notamment cytogénétiques de la LAM. C'est à ce jour, le seul traitement curatif.

Le 18/09/2017 RYDAPT, spécialité à base de midostaurine, a obtenu une AMM pour le traitement des adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par RYDAPT en monothérapie. Ce médicament est en cours d'évaluation par la commission de la Transparence.

- Chez les sujets âgés, la chimiothérapie d'induction, similaire à celle utilisée chez l'adulte jeune, ne sera proposée que si les risques de toxicité ou de résistance n'apparaissent pas excessifs au regard de l'évaluation des éléments pronostiques défavorables. Les patients présentant un âge > 75 ans, un mauvais état général, des comorbidités, un caryotype péjoratif et/ou une myélodysplasie préalable ne peuvent généralement pas recevoir ce type de chimiothérapie. L'objectif est alors de maintenir voire améliorer la qualité de vie. Un traitement symptomatique (transfusions, agents anti-infectieux) et une chimiothérapie palliative ou de faible intensité, par exemple par de faibles doses d'aracytine en S.C. seront administrés. Un traitement palliatif par hydroxyurée avec un traitement symptomatique peut être utilisé pour le contrôle de la leucocytose.

Compte tenu du très mauvais pronostic avec une survie globale relative à 5 ans qui ne dépasse pas 20%⁶, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert dans le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée, chez les sujets âgés ou non, non éligibles à une chimiothérapie intensive.

⁶ Maynadié M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Visser O, Allemani C, Tereanu C, et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. Haematologica 2013;98:230-8

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Les comparateurs de DACOGEN sont les traitements indiqués chez les patients inéligibles à une chimiothérapie d'induction.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ARACYTINE 100 mg (cytarabine) et génériques <i>Pfizer</i>	Oui	Leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant	06/01/2016 (RI)	Important	Sans objet	SS et/ou Coll
ZAVEDOS comprimé (idarubicine) <i>Pfizer</i>	Non	LAM, non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, dans les circonstances suivantes : - chimiothérapie par voie intraveineuse et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées, - risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels	10/05/2006 (INS)	Important	ZAVEDOS apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge thérapeutique de la LAM du sujet de plus de 60 ans ne pouvant recevoir une chimiothérapie intensive.	SS et Coll
			29/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	

*classe pharmaco-thérapeutique, INS : inscription, RI : renouvellement d'inscription, EI : extension d'indication

Il convient de rappeler que VIDAZA (azacitidine) a obtenu une extension d'indication (en date du 28/10/2015) chez les patients de plus de 65 ans présentant une LAM avec > 30 % de blastes médullaires selon la classification de l'OMS et non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques puis une levée de la restriction d'âge a été validée par l'AMM en date du 29/06/2016. Dans l'avis du 21/06/2017, la Commission a octroyé un SMR insuffisant dans l'ensemble de cette indication en ayant notamment considéré « qu'en l'absence :

- de donnée comparative chez les adultes de moins de 65 ans, et chez ceux ayant une LAM en rechute ou réfractaire,
- de démonstration, chez les adultes de plus de 65 ans, de sa supériorité en termes de survie globale (critère principal de l'étude pivot) par rapport à la prise en charge habituelle (chimiothérapie d'induction ou cytarabine en S.C. ou traitement symptomatique optimal),
- d'étude de non-infériorité afin d'écarter une potentielle perte de chance vis-à-vis des alternatives disponibles, en particulier la chimiothérapie d'induction chez les patients éligibles ;

les données disponibles ne permettent pas d'établir la place de VIDAZA (azacitidine) dans la prise en charge actuelle de la LAM avec plus de 30% de blastes médullaires, chez l'adulte âgé ou non et inéligible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques ».

07.2 Comparateurs non médicamenteux

L'abstention thérapeutique et les traitements symptomatiques tels que les transfusions de globules rouges ou de sang total, de plasma, de plaquettes.

► Conclusion

L'abstention thérapeutique et les traitements symptomatiques ainsi que la cytarabine à faible dose ou l'idarubicine par voie orale sont tous des comparateurs de DACOGEN (décitabine) selon le profil et le pronostic du patient (âge, état général, comorbidités, anomalies cytogénétiques, antécédent de myélodysplasie, de traitement).

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

➤ AMM à l'étranger :

Aux Etats-Unis, DACOGEN ne dispose pas d'AMM dans le traitement de la LAM. Son AMM est validée depuis le 02/05/2006 dans le traitement du SMD avec un libellé d'indication fondé sur la classification FAB : « Dacogen is indicated for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS) including previously treated and untreated, de novo and secondary MDS of all French-American-British subtypes (refractory anemia, refractory anemia with ringed sideroblasts, refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, and chronic myelomonocytic leukemia) and intermediate-1, intermediate-2, and high-risk International Prognostic Scoring System groups. »

➤ Les données de prise en charge de la spécialité DACOGEN fournies par le laboratoire sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne, Autriche, Suède, Norvège, Finlande	Oui	Périmètre de l'AMM
Italie, Espagne, Pays-Bas, Belgique, Irlande	Oui	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, <i>de novo</i> ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.
	Evaluation en cours	Patients adultes < 65 ans atteints d'une LAM et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.
Royaume-Uni	Non	Non applicable

09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	6 février 2013 (inscription collectivités)
Indication	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 (libellé)	« Le SMR est <u>important</u> dans l'indication de l'AMM. »
ASMR (libellé)	« 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 <u>ASMR mineure (niveau IV)</u> 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. »

010.1 Patients âgés de plus de 65 ans

10.1.1 Rappel des données disponibles (avis du 6 février 2013)

Lors de la demande d'inscription de DACOGEN, les données suivantes ont été prises en compte par la Commission :

► Etude de phase II, DACO-17 non comparative

L'étude a inclus 55 patients âgés de > 60 ans atteints de LAM selon la classification de l'OMS. Le critère de jugement principal de l'étude était le pourcentage de rémission complète (RC)⁷ 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_{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 pivot de phase III, DACO-16 comparative⁸

L'objectif de cette étude ouverte était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la décitabine versus un traitement conventionnel (par 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 (présentant un âge avancé et/ou des comorbidités) par cytarabine à forte dose et anthracyclines.

Méthode :

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 :
 - 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...

Le protocole prévoyait que les patients 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.

⁷ 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

⁸ 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. J Clin Oncol; 2012;30:2670-7

La randomisation des patients a été stratifiée selon les facteurs pronostiques de la LAM : le score de performance ECOG (0 ou 1 versus 2), l'âge (65-70 ans versus plus de 70 ans) et le risque cytogénétique (élevé versus intermédiaire).

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- 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.

Les principaux critères de non-inclusion ont été :

- 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
- la présence d'autres tumeurs malignes systémiques
- angor instable ou insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA 3 ou 4
- traitement précédent par chimiothérapie (à l'exception de l'hydroxyurée), incluant l'azacitidine, la cytarabine ou DACOGEN pour tout type de troubles myéloïdes
- 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

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) ;
- 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.

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 groupe traitements conventionnels et de 8 mois dans le groupe DACOGEN, d'un risque α de 0,05 et de la réalisation d'un test bilatéral.

L'inclusion de 480 patients (240 par groupe 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 :

Caractéristiques des patients

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

Résultats sur le critère de jugement 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 IC_{95%} [6,2 - 9,2] dans le groupe décitabine versus 5,0 mois IC_{95%} [4,3 - 6,3] dans le groupe traitement conventionnel : HR = 0,85 IC_{95%} [0,69 - 1,04] ; NS.

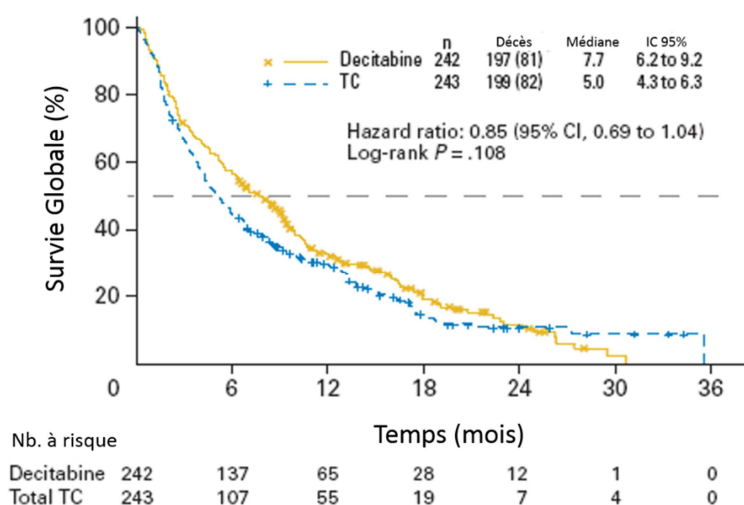
Lors de cette analyse, le suivi médian des patients était de 7,0 mois [min : 0,3 - max : 30,7] dans le groupe décitabine versus 5,0 mois [min : 0,2 - max : 35,6] dans le groupe traitements conventionnels.

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 IC_{95%} [0,68 - 0,99].

Résultats sur les autres critères :

Cette étude n'ayant pas atteint son objectif principal pour la démonstration de supériorité de la décitabine versus un traitement conventionnel (comprenant 2 options), les résultats sur les critères secondaires de jugement sont donnés uniquement à titre d'information mais ne peuvent être considérés comme démonstratifs.

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.

10.1.2 Nouvelles données

Aucune nouvelle étude clinique n'a été réalisée chez les patients de 65 ans et plus.

Le laboratoire a fourni des données cliniques issues de la littérature :

- une étude monocentrique américaine rétrospective⁹ ayant évalué l'efficacité des traitements de la LAM chez 671 patients âgés de 65 ans et plus au moment du diagnostic de LAM traités entre 2000 et 2010 par chimiothérapie intensive (n=557), azacitidine +/- inhibiteur d'histone désacétylase (n=47) ou décitabine +/- inhibiteur d'histone désacétylase (n=67).

Cette étude ne sera pas prise en compte car DACOGEN a été utilisé dans des conditions non superposables à celles de l'indication validée par l'AMM européenne (monothérapie, administré à la dose de 20 mg/m² pendant 5 jours consécutifs) :

- o DACOGEN pouvait être utilisé en association à un inhibiteur d'histone désacétylase,
 - o le schéma d'administration de DACOGEN n'est pas mentionné dans la publication. De plus, aux USA, la posologie validée par l'AMM¹⁰ dans le SMD est une administration à la dose de 15mg/m² par perfusion intraveineuse de 3 heures répétées toutes les 8 heures pendant 3 jours au premier cycle de traitement puis une répétition des cycles toutes les 6 semaines avec un minimum de 4 cycles de traitement recommandé.
- un registre rétrospectif de 5 centres belges. En l'absence de publication et/ou de rapport d'étude, ces données ne seront pas détaillées dans l'avis ;
 - une méta-analyse¹¹ de 9 études cliniques ayant évalué la décitabine en monothérapie chez les patients âgés de plus de 60 ans, atteints de LAM, non antérieurement traités et recevant la décitabine dont 4 études comprenant un schéma posologique d'administration de la décitabine différent de celui de l'AMM. Cette méta-analyse n'apportant pas de données de comparaison de la décitabine à des traitements utilisés dans la prise en charge, elle ne sera pas détaillée.

010.2 Patients âgés de moins de 65 ans

Initialement, en 2012, l'AMM a été octroyée aux patients de plus de 65 ans conformément aux critères d'inclusion de l'étude DACO-16. Le 30 juin 2016, la restriction d'âge chez les plus de 65 ans a été supprimée par l'EMA, malgré l'absence de nouvelle donnée clinique.

Ne sollicitant plus le remboursement chez les patients âgés de moins de 65 ans, le laboratoire a listé, pour une information complète, des données issues d'une revue de la littérature (cf annexe 1). Au total, 19 études ont porté sur la décitabine dans différentes indications dont la LAM et chez des patients éventuellement âgés de moins de 65 ans.

Ces données ne sont pas prises en compte car elles ne permettent pas d'évaluer l'apport thérapeutique de la décitabine pour les raisons suivantes :

- études non réalisées spécifiquement dans le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée : 9 études (Issa 2004, Garcia-Manero 2006, Blum 2007, Kirschbaum 2008, Badar 2015, Daver 2015, Daver 2015 (Blood), Mawad 2016)
- études non comparatives : 16 études (Issa 2004, Garcia-Manero 2006, Blum 2007, Lübbert 2007, Blum 2008, Kirschbaum 2008, Cashen 2010, Scandura 2011, Faderl 2012, Lübbert 2012, Badar 2015, Daver 2015, Daver 2015 (Blood), Hantel 2015, How 2015, Mawad 2016) ;
- schéma d'administration de la décitabine ne correspondant pas à la posologie de l'AMM : 11 études (Issa 2004, Garcia-Manero 2006, Blum 2007, Lübbert 2007, Blum 2008, Faderl 2012, Lübbert 2012, Daver 2015, Daver 2015 (Blood), Hantel 2015, Mawad 2016) ;

⁹ Quintá's-Cardama A., Ravandi F., Liu-Dumlao T. et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Blood. 2012 Dec 6;120:4840-5.

¹⁰ RCP américain de DACOGEN https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/021790lbl.pdf [accédé le 31/01/2018]

¹¹ He PF, Zhou JD, Yao DM et al. Efficacy and safety of decitabine in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Jun 20;8:41498-507

- association non validée par l'AMM de la décitabine à un autre traitement (vorinostat, acide valproïque, gemtuzumab ozogamicine, ruxolitinib) : 9 études (Lübbert 2007, Kirschbaum 2008, Lübbert 2012, Badar 2015, Daver 2015, Daver 2015 (Blood), How 2015, Mawad 2016)
- deux abstracts (Ravandi 2007¹², Issa 2008¹³).

010.3 Tolérance

10.3.1 Données issues des études cliniques

► Chez les patients âgés de plus de 65 ans : rappel des données disponibles de l'étude DACO-16 (avis du 6 février 2013)

« 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 LAM¹⁴.

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%).»

► Chez les patients âgés de moins de 65 ans

Des données de tolérance issues d'une étude comparative réalisée spécifiquement chez des patients de moins de 65 ans ne sont pas disponibles.

10.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des PSUR couvrant la période du 2 mai 2012 au 1^{er} mai 2016.

Au total, on estime que 969 patients atteints d'un syndrome myélodysplasique et 581 patients atteints de leucémie aiguë myéloïde ont été recrutés dans un programme clinique testant la décitabine, dont environ 1050 patients ayant reçu de la décitabine.

Pour rappel, l'indication est validée aux USA dans le traitement du syndrome myélodysplasique et non dans la LAM, contrairement à l'AMM européenne.

Le laboratoire a fourni l'analyse des cas spontanés rapportés en France entre le 1^{er} mai 2012 et le 30 juin 2017. Parmi les 18 cas rapportés au cours de cette période, 11 cas étaient graves et 4 cas ont entraîné un décès (2 décès sans précision de la cause, un décès lié à un syndrome de réponse systémique inflammatoire et un décès lié à une insuffisance respiratoire aiguë).

¹² Ravandi F, Faderl S, Thomas D et al. Phase I Study of Suberoylanilide Hydroxamic Acid (SAHA) and Decitabine in Patients with Relapsed, Refractory or Poor Prognosis Leukemia. ASH Annual Meeting Abstracts. 2007;110:897

¹³ Issa JP, Castoro R, Ravandi-Kashani F et al. Randomized Phase II Study of Combined Epigenetic Therapy: Decitabine Vs. Decitabine and Valproic Acid in MDS and AML. Blood 2008; 112:228

¹⁴ EPAR, p74

10.3.3 Données issues du RCP

Depuis la précédente évaluation par la Commission, des rectificatifs de RCP ont concerné les rubriques suivantes (cf. annexe 2) :

- « 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi » : ajout de précisions concernant la myélosuppression et ajout des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales.
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout des autres infections, des entérocolites et des pneumopathies interstitielles.

10.3.4 Plan de gestion des risques

Pour rappel, DACOGEN fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) afin de contrôler certains aspects liés à la sécurité d'emploi. Les risques suivis (version du 17/12/2013) sont :

- Risques importants identifiés : neutropénie, anémie, thrombopénie, pancytopénie, neutropénie fébrile, pneumonie, sepsis/choc septique, hémorragie, infection des voies urinaires, autres infections, hypersensibilité incluant réaction anaphylactique ;
- Risques importants potentiels : toxicité pour la reproduction, carcinogénicité, génotoxicité ;
- Informations manquantes : utilisation en population pédiatrique, utilisation pendant l'allaitement, utilisation chez les patients souffrant d'atteinte rénale sévère, utilisation chez les patients souffrant d'atteinte hépatique sévère, utilisation chez les patients atteints de maladie cardiaque sévère (eg, angor incontrôlé ou insuffisance cardiaque congestive sévère [NYHA III-IV], utilisation chez les patients non caucasiens, utilisation chez les patients âgés de moins de 65 ans, utilisation chez les patients souffrant de leucémie aiguë myéloïde avec atteinte du système nerveux central, administration en sous-cutané et ses conséquences.

010.4 Données d'utilisation/de prescription

Compte-tenu des conditions de prescription (prescription hospitalière), les conditions d'utilisation de DACOGEN ne peuvent pas être documentées à partir des panels de prescription en ville.

A titre informatif, les données de ventes issues du GERS couvrant les années 2013 à 2016 sont présentées dans le tableau ci-après :

Tableau 3 : Ventes annuelles de DACOGEN (source GERS, cumul annuel)

Année	2013	2014	2015	2016	2017*
Nombre de flacons	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX

* pour l'année 2017, les données de vente sont répertoriées de janvier à novembre 2017 inclus

010.5 Résumé & discussion

Les principales données cliniques portant sur DACOGEN (décitabine) dans la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) évaluées par la Commission en 2013 sont issues de l'étude DACO-16 réalisée chez les patients ayant une LAM (selon la classification de l'OMS) nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, chez des patients de 65 ans et plus et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.

L'indication initiale était restreinte aux patients âgés de plus de 65 ans. Le rectificatif d'AMM en date du 30 juin 2016 a donné lieu à une suppression, par l'EMA, de la limite d'âge de 65 ans conduisant à une extension du périmètre de l'indication aux patients âgés de moins de 65 ans. La Commission a souhaité réévaluer la spécialité DACOGEN dans l'ensemble de la population adulte, quel que soit l'âge du patient.

Chez les patients de 65 ans et plus, le laboratoire a précisé qu'aucune nouvelle étude clinique n'a été réalisée.

Chez les patients de moins de 65 ans, les données fournies pour information par le laboratoire, sont issues d'une revue de la littérature et sont de faible niveau de preuve.

Ces données ne sont pas prises en compte car elles ne permettent pas d'évaluer l'apport thérapeutique de la decitabine.

En termes de tolérance, d'après le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 35\%$) ont été : pyrexie, anémie et thrombopénie. Les effets indésirables de grades 3/4 les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont inclus : pneumonie, thrombopénie, neutropénie, neutropénie fébrile et anémie. Dans les études cliniques, 30% des patients traités par DACOGEN et 25% de ceux traités dans le groupe comparateur ont eu des effets indésirables avec une issue fatale pendant le traitement ou dans les 30 jours après la dernière dose de médicament expérimental.

Au total, la seule étude clinique (DACO-16) disponible pour évaluer l'effet du traitement par DACOGEN demeure celle présentée dans le précédent avis de la Commission de la transparence du 6 février 2013 et ne concerne que les sujets ≥ 65 ans.

L'impact de la spécialité DACOGEN (decitabine) en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport aux stratégies thérapeutiques actuelles, n'est pas établi dans la mesure où :

- l'objectif principal de cette étude ouverte, de phase III n'a pas été atteint chez des patients âgés de 65 ans et plus ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et inéligibles à la chimiothérapie d'induction (démonstration de la supériorité de la decitabine, en termes de survie globale, non concluante, par rapport à la prise en charge habituelle comprenant 2 options : cytarabine ou soins de support seul),
- l'analyse post-hoc de la survie globale avec un suivi supplémentaire d'un an et les critères secondaires sont de nature exploratoire et le seul résultat valide au plan méthodologique est celui obtenu sur le critère principal lors de l'analyse principale,
- l'absence de donnée comparative versus la prise en charge actuelle chez les patients âgés de moins de 65 ans alors que l'AMM inclut cette population depuis la suppression de la limite d'âge dans le libellé d'indication.

Par conséquent, en l'absence de nouvelle donnée pertinente fournie depuis la précédente évaluation de 2013 et sur la base des données disponibles issues d'une seule étude ouverte, de phase III n'ayant pas démontré la supériorité de DACOGEN par rapport aux traitements conventionnels chez des patients de 65 ans et plus, cette spécialité ne peut apporter de réponse au besoin de santé publique identifié dans le traitement de la LAM, de novo ou secondaire, chez les patients âgés ou non et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.

010.6 Programme d'études

Aucune étude n'a été citée par le laboratoire dans son dossier.

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la LAM, diffère selon l'éligibilité ou non à une chimiothérapie d'induction associant de la cytarabine à une anthracycline.

Chez les sujets non candidats à la chimiothérapie d'induction, notamment les sujets de plus mauvais pronostic prévisible (âge > 75 ans, mauvais état général, comorbidités, caryotype péjoratif et/ou myélodysplasie préalable), une approche palliative ou un traitement peu intensif est privilégié. L'attitude thérapeutique prend notamment en compte les traitements antérieurement reçus en cas de LAM secondaire à un SMD.

Dans ces situations, les recommandations ESMO de 2013 ainsi que les recommandations américaines plus récentes (NCCN 2016) préconisent plusieurs options : les meilleurs soins de

support ou un traitement systémique palliatif qui comporte soit la cytarabine à faible dose (en S.C.) ou un agent déméthylant tel que la décitabine ou l'azacitidine.

Dans l'avis du 21/06/2017, la Commission de la transparence a considéré que la place de VIDAZA (azacitidine) n'est pas établie dans la prise en charge actuelle de la LAM, avec plus de 30% de blastes médullaires, chez l'adulte âgé ou non et inéligible à la greffe de cellules souches hématopoïétiques. En effet, les données disponibles ne permettent pas d'établir la place de VIDAZA (azacitidine) dans la prise en charge actuelle de la LAM avec plus de 30% de blastes médullaires, chez l'adulte âgé ou non et inéligible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en l'absence :

- de donnée comparative chez les adultes de moins de 65 ans, et chez ceux ayant une LAM en rechute ou réfractaire,
- de démonstration, chez les adultes de plus de 65 ans, de sa supériorité en termes de survie globale (critère principal de l'étude pivot) par rapport à la prise en charge habituelle (chimiothérapie d'induction ou cytarabine en S.C. ou traitement symptomatique optimal),
- d'étude de non-infériorité afin d'écarter une potentielle perte de chance vis-à-vis des alternatives disponibles, en particulier la chimiothérapie d'induction chez les patients éligibles.

La place de DACOGEN dans la stratégie thérapeutique

Prenant en compte :

- la démonstration de l'absence de supériorité de décitabine sur la survie globale (critère principal de l'étude pivot) par rapport à la prise en charge habituelle comprenant 2 options (cytarabine à faible dose et/ou soins de support seul) chez les adultes de plus de 65 ans,
- l'absence de nouvelle donnée pertinente depuis la précédente évaluation de 2013, y compris chez les adultes de moins de 65 ans,

la Commission considère que DACOGEN (décitabine) n'a plus de place dans la prise en charge actuelle de la leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, chez l'adulte âgé ou non et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.

012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

012.1 Service Médical Rendu

► Les leucémies aiguës myéloblastiques sont des maladies de très mauvais pronostic, en particulier chez le sujet âgé, et engagent rapidement le pronostic vital si elles ne sont pas traitées.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique des leucémies aiguës à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- mal établi chez les sujets âgés de 65 ans et plus ayant une LAM nouvellement diagnostiquée compte tenu de données disponibles limitées à une seule étude et du caractère non concluant de cette étude pivot sur le critère de jugement principal, la survie globale ;
- non établi chez les sujets âgés de moins de 65 ans ayant une LAM nouvellement diagnostiquée, en l'absence de donnée comparative (cf. paragraphe 010.5. Résumé & Discussion).

► Il existe des alternatives médicamenteuses chez les patients inéligibles à la chimiothérapie d'induction, notamment la cytarabine à faible dose en S.C.

► DACOGEN (décitabine) n'a plus de place dans la prise en charge actuelle de la LAM nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, chez l'adulte âgé ou non et non candidats à

une chimiothérapie d'induction standard (cf. paragraphe 011. Place dans la stratégie thérapeutique).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - et au regard des données fournies issues d'une seule étude qui ne permettent pas de démontrer que DACOGEN apporte une réponse au besoin de santé publique identifié (impact non établi en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport aux stratégies thérapeutiques actuelles),
 - de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,
- la spécialité DACOGEN n'a pas d'impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par DACOGEN est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication « traitement des patients adultes 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. »

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

012.3 Population cible

Sans objet

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Dans le traitement de « la leucémie aiguë myéloïde selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire chez les patients non candidats à une chimiothérapie d'induction standard » et aux posologies de l'AMM, la Commission donne un avis défavorable :

- au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication chez les patients de 65 ans et plus,
- à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication chez les patients de moins de 65 ans.

014 ANNEXE 1 : TABLEAU RESUME DES DONNEES ISSUES DE LA REVUE DE LA LITTERATURE CHEZ LES PATIENTS DE MOINS DE 65 ANS ATTEINTS DE LAM

Référence	Nombre de patients	Age médian (Min-Max)	Dose initiale, Traitement	Réponse
Issa, 2004¹⁵	48 (+2 traités deux fois) LAM : 35 SMD : 7 LAL : 1 LMC : 5	60 (2-84)	DAC 5, 10, 15 ou 20 mg/m ² IV pendant 1h/j, 5 j/sem. x 2 semaines (10 jours au total) ; 15 mg/m ² 5 j/sem. x 3 semaines (15 jours au total) ou 5 j/sem. x 4 semaines (20 jours au total)	Réponse chez 11/17 (65%) traités à 15mg/m ² x 10 jours ; 32% ORR ; durée médiane de rémission : 8 semaines (4-59+ semaines) LAM : RC=14% ; RP=8%
Garcia-Manero, 2006¹⁶	LAM : 48 SMD : 6	60 (5-80)	DAC 15 mg/m ² /j IV x 10 jours <u>en association</u> à VPA (3 doses) 20, 35 et 50 mg/kg VO x 10 jours	10 RC ; 2 RPP DAC+20mg/kg VPA : 1 avec RC (33%) après 2 cycles de traitement DAC+35mg/kg VPA : 1 avec RC (11%) après 3 cycles de traitement DAC+50mg/kg VPA : 8 avec RC et 2 avec RP (23%) après 1 cycle de traitement
Blum, 2007¹⁷ (étude de phase I)	LAM : 25 (12 non-traités ; 13 en rechute)	70 (37-83)	DAC seul de 15 à 20mg/m ² /j IV 1h x 10 jours (n=14) DAC 20mg/m ² /j x10 jours + VPA 15 à 25 mg/kg/jour VO x 10 jours (n=11)	21 évaluable pour efficacité 44% ORR ; 4 RC + RCc ; 4 RCi ; 3 RP
Lübbert, 2007¹⁸	LAM : 155	72,5 (56-85)	DAC 3 jours (15 mg/m ² q8h pendant 3 jours toutes les 6 semaines, 135mg/m ² /cycle) pour 4 cycles, <u>en association</u> 15mg/m ² /j ATRA pour les patients avec une maladie stable en cycle 2 (69 patients)	54% ORR, 23 RC (15%), 15 RP (10%)
Blum 2008¹⁹	LAM : 33	74 (60-83)	DAC 20mg/m ² /jour IV 1h x 10 jours dans des cycles de 4 semaines. Les cycles suivants sont adaptés aux patients selon leur réponse et selon la toxicité	Parmi 22 recrutés, 11 RC (50%) + 4 RCi (18%)
Kirschbaum 2008²⁰	63 (incl. SMD)	68 (18-85)	DAC 20mg/m ² /j IV 1h x 5 jours <u>en association</u> au Vorinostat 400mg QD pour 7-14 jours	11 RC & 1 RP, 60 patients évaluable LAM en rechute : 8% réponse LAM non-traités : 26% réponse

¹⁵ Issa JP, Garcia-Manero G, Giles FJ et al. Phase 1 study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies. Blood. 2004 Mar 1;103:1635-40

¹⁶ Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Sanchez-Gonzalez B et al. Phase 1/2 study of the combination of 5-aza-2'-deoxycytidine with valproic acid in patients with leukemia. Blood. 2006 Nov 15; 108: 3271–3279

¹⁷ Blum W, Klisovic RB, Hackanson B et al. Phase I study of decitabine alone or in combination with valproic acid in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2007 Sep 1;25:3884-91

¹⁸ Lübbert M., Rüter B., Claus R. et al. Continued Low-Dose Decitabine (DAC) Is an Active First-Line Treatment in All Cytogenetic Subgroups of Older AML Patients: Results of the FR00331 Multicenter Phase II Study. Blood 2007 110:300;

¹⁹ Blum W, Klisovic R, Liu S et al. Preliminary Results of a Phase II Study of Low Dose Decitabine as a Single Agent in Older Patients (age≥60) with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia (AML) Blood 2008 112:2957;

²⁰ Kirschbaum M, Gojo I, Goldberg SL et al. Phase I Study of Vorinostat in Combination with Decitabine in Patients with Relapsed or Newly Diagnosed Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. Blood 2008 112:3651

Référence	Nombre de patients	Age médian (Min-Max)	Dose initiale, Traitement	Réponse
Cashen, 2010 ²¹	LAM : 55	74 (61-87)	DAC 20mg/m ² /jour IV x 5 jours	25% ORR (13 RC, 1 RCi)
Scandura, 2011 ²²	LAM : 30	54,5 (23-60)	DAC 20mg/m ² /j infusion IV 1h (Bras A) ou infusion continue (Bras B) pour 3, 5 ou 7 jours avant infusion cytarabine (100mg/m ² pour 7 jours) et daunorubicine (60 mg/m ² , 3 doses).	90% ORR (17RC, 10RP) Age médian des RC 57 (37-60)
Faderl, 2012 ²³	LAM : 60	70 (60-81)	Clofarabine 20mg/m ² /j IV x 5 jours plus cytarabine 20 mg sc bid x 10 jours les jours 1 à 10 Puis les patients répondeurs ont été traités par DAC 20mg/m ² infusion IV 1-2h/jour x 5 jours les jours 1 à 5, en cas de maladie persistante après réinduction	59 patients évaluable, 66% ORR (35 RC, 5 RCp)
Lübbert, 2012 ²⁴	LAM : 227	72 (56-86)	DAC 15mg/m ² /jour, infusion IV 3h/jour, 3 fois par jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale 135mg/m ² , répété toutes les 6 semaines). Après un 1 ^{er} cycle, l'administration d'un 2 ^{ème} cycle de DAC était suivie par ATRA 45mg/m ² /jour à partir du jour 4 pour 28 jours. Maintenance : DAC 20mg/m ² /jour, infusion IV 1h/jour, pendant 3 jours consécutifs, répété toutes les 6-8 semaines.	26% ORR (30 RC, 29 RP)
Kirschbaum, 2014 ²⁵	LAM : 60 SMD : 11	68 (18-85)	DAC 20mg/m ² /j, infusion IV 1h, jour 1-5 d'un cycle de 28 j Vorinostat simultané : 400 mg/j VO, jours 15-21 d'un cycle de 28 jours. Si toléré, Vorinostat 400 mg/jour VO, pendant 14 j les jours 1-14. Vorinostat séquentiel : 400 mg/jour VO, jours 6-12. Si toléré, la dose de Vorinostat est augmentée pour 10 j (jours 6-15) ou pour 14 j (jours 6-19).	LAM naïfs de traitement : 46% ORR (2 RC, 2 RP) dans le bras simultané vs 14% ORR (2 RC) dans le bras séquentiel LAM R/R : 15% ORR (2 RC) dans le bras simultané vs 0% ORR dans le bras séquentiel

²¹ Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR et al. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2010 ; 28:556-61

²² Scandura JM, Roboz GJ, Moh M et al. Phase 1 study of epigenetic priming with decitabine prior to standard induction chemotherapy for patients with AML. Blood 2011;118:1472-80.

²³ Faderl S; Ravandi F; Huang X et al. Clofarabine plus low-dose cytarabine followed by clofarabine plus low-dose cytarabine alternating with decitabine in acute myeloid leukemia frontline therapy for older patients. Cancer 2012;118:4471-7

²⁴ Lübbert M; Ruter BH; Claus R et al. A multicenter phase II trial of decitabine as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia judged unfit for induction chemotherapy. Haematologica 2012 ;97:393-401

²⁵ Kirschbaum M; Gojo I; Goldberg SL et al. A phase 1 clinical trial of vorinostat in combination with decitabine in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome. Br J Haematol 2014 ;167(2):185-93

Référence	Nombre de patients	Age médian (Min-Max)	Dose initiale, Traitement	Réponse
Badar, 2015 ²⁶	NMP-LAM : 21 NMP-PA : 13 DIPSS-plus high risk PMF : 11	64 (45-82)	Rétrospective : DAC seul DAC+gemtuzumab ozogamicine DAC+ruxolitinib	29% ORR avec 3 RC, 2 RCi et 1 RP
Daver, 2015 ²⁷	LAM : 84 SMD : 22 MF : 4	70 (27-89)	DAC 20mg/m ² IV sur 60-90min/jour pendant 5 jours <u>en association</u> à gemtuzumab ozogamicine IV 3mg/m ²	35% ORR avec 39 RC/RCi
Daver, 2015 (Blood) ²⁸	56 (6 SMD de risque élevé)	69 (60-78)	Phase 1 : Vosaroxine 90mg/m ² /j les jours 1 et 4 <u>en association</u> à DAC 20mg/m ² x 5 j répétés tous les 4 à 5 sem. jusqu'à 7 cycles.	77% ORR avec 30 RC, 9 RCp et 5 RCi
Hantel, 2015 ²⁹	LAM : 34	62 (18-81)	DAC 20mg/m ² /jour, cycles de 5 à 10 jours tous les 28 jours	33% ORR avec 7 RC (21%) et 4 RP (12%), 16 pts (47%) ont reçu une greffe de cellules souches
How, 2015 ³⁰	LAM : 36 (incl. Précédents SMD ou affections myéloprolifératives)	69 (32-82)	DAC 20mg/m ² /j, infusion IV x 5 jours <u>en association</u> à Vorinostat administré séquentiellement (100 mg bid, 200 mg bid ou 200 mg tid les jours 6-21) ou simultanément (100 mg ou 200 mg bid les jours 1-21 ou 200 mg tid les jours 1-14) avec la décitabine tous les 28 jours	23% ORR avec 3 RC, 2RCi et 1 RP
Mawad, 2016 ³¹	LAM : 29 AREB-2 SMD : 5	70 (60-83)	Tosedostat (120mg les jours 1-21 ou 180 mg de façon continue) <u>en association</u> avec 5 jours de 1g/m ² /j de cytarabine ou 20mg/m ² /j de decitabine tous les 35 j	18 pts (53%) RC/RCi, 9 pts/bras

ATRA : acide tout-trans rétinolique, AREB-2 : anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2, bid : deux fois par jour, DAC : DACOGEN, DIPPS MFP : Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) pour les myélofibroses primaires h : heures, IV : voie intraveineuse, j : jour, LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique, LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde, LMC : Leucémie Myéloïde Chronique, MF : Myélofibrose, NMP : Néoplasie Myéloproliférative, ORR : Overall Response Rate/ Taux de réponse globale, NMP-PA : Néoplasie Myéloproliférative en phase accélérée, pts : patients, Q : toutes, Q8h : toutes les 8 heures, RC : Rémission Complète, RCi : Rémission Complète avec récupération incomplète de la numération, RCp : Rémission Complète avec récupération incomplète de la numération plaquettaire,

²⁶ Badar T; Kantarjian HM; Ravandi F et al. Therapeutic benefit of decitabine, a hypomethylating agent, in patients with high-risk primary myelofibrosis and myeloproliferative neoplasm in accelerated or blastic/acute myeloid leukemia phase. Leuk Res 2015;39:950-6

²⁷ Daver N; Kantarjian H; Ravandi F et al. A phase II study of decitabine and gemtuzumab ozogamicin in newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. Leukemia 2016;30(2):268-73

²⁸ Daver N.; Kantarjian H.M.; Garcia-Manero G. Phase I/II Study of Vosaroxin and Decitabine in Newly Diagnosed Older Patients (pts) with Acute Myeloid Leukemia (AML) and High Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS). Blood 2015 ; 126:461

²⁹ Hantel A.; Khan N.; Larson R.A. et al. Efficacy of single-agent decitabine in relapsed and primary refractory (REL/REF) acute myeloid leukemia (AML). Blood 2015 ; 126:2518

³⁰ How J, Minden MD, Brian L et al. A phase I trial of two sequence-specific schedules of decitabine and vorinostat in patients with acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2015;56(2):2793-802

³¹ Mawad R; Becker PS; Hendrie P et al. Phase II study of tosedostat with cytarabine or decitabine in newly diagnosed older patients with acute myeloid leukaemia or high-risk MDS. Br J Haematol 2016 ;172:238-45

RP : Rémission Partielle, R/R : en rechute ou réfractaire, SAHA : Acide suberoylanilide hydroxamique, sc : administration sous-cutanée, sem : semaine, SMD : Syndrome Myélodysplasique, tid : trois fois par jour, VO : voie orale, VPA : acide valproïque.

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
4.1. Indications thérapeutiques 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, <i>de novo</i> ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Myélosuppression</u> La myélosuppression et ses complications, incluant infections et saignements, survenant chez les patients atteints de LAM peuvent être exacerbées par le traitement par Dacogen. Dans les études cliniques, la majorité des patients avait une myélosuppression de Grade 3/4 à l'inclusion. Chez les patients avec des anomalies de Grade 2 à l'inclusion, une aggravation de la myélosuppression a été observée chez la plupart des patients et plus fréquemment que chez les patients ayant des anomalies de Grade 1 ou 0 à l'inclusion. La myélosuppression provoquée par Dacogen est réversible. Une numération de la formule sanguine et des plaquettes doit être régulièrement effectuée, en fonction de l'état clinique et avant chaque cycle de traitement. En présence d'une myélosuppression ou de ses complications, le traitement par Dacogen pourra être interrompu ou des mesures symptomatiques mises en place (voir rubriques 4.2 et 4.8). [...] <u>Excipients</u> Ce médicament contient 0,5 mmol de potassium par flacon. Après reconstitution et	4.1. Indications thérapeutiques 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, <i>de novo</i> ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Myélosuppression</u> La myélosuppression et ses complications, incluant infections et saignements, survenant chez les patients atteints de LAM peuvent être exacerbées par le traitement par Dacogen. Par conséquent, les patients présentent un risque accru d'infections sévères (infection d'origine bactérienne, fongique ou virale), avec une évolution potentiellement fatale (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour tout signe et symptôme d'infection et être traités rapidement. Dans les études cliniques, la majorité des patients avait une myélosuppression de Grade 3/4 à l'inclusion. Chez les patients avec des anomalies de Grade 2 à l'inclusion, une aggravation de la myélosuppression a été observée chez la plupart des patients et plus fréquemment que chez les patients ayant des anomalies de Grade 1 ou 0 à l'inclusion. La myélosuppression provoquée par Dacogen est réversible. Une numération de la formule sanguine et des plaquettes doit être régulièrement effectuée, en fonction de l'état clinique et avant chaque cycle de traitement. En présence d'une myélosuppression ou de ses complications, le traitement par Dacogen pourra être interrompu et/ou des mesures symptomatiques mises en place (voir rubriques 4.2 et 4.8). <u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> Des cas de pneumopathie interstitielle (PI) (incluant infiltrats pulmonaires, pneumonie organisée et fibrose pulmonaire) sans signe d'étiologie infectieuse ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine. Une évaluation attentive des patients présentant une apparition aigue ou une dégradation inexplicée des symptômes pulmonaires doit être effectuée afin d'exclure une PI. Si la PI est confirmée, un traitement approprié doit être initié (voir rubrique 4.8). [...] <u>Excipients</u> Ce médicament contient 0,5 mmol de potassium par flacon. Après reconstitution et

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission					RCP actuellement en vigueur				
dilution de la solution pour perfusion intraveineuse, ce médicament contient, en fonction du liquide de perfusion utilisé pour la dilution, entre 1 et 10 mmol de potassium par dose. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.[...]					dilution de la solution pour perfusion intraveineuse, ce médicament contient, en fonction du liquide de perfusion utilisé pour la dilution, entre moins de 1 et 10 mmol de potassium par dose. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en, soit quasiment pas de potassium.[...]				
4.8 Effets indésirables [...] <u>Tableau listant les effets indésirables</u> Les effets indésirables rapportés chez 293 patients atteints de LAM traités par Dacogen sont résumés dans le Tableau 1. Le tableau ci-après reflète les données issues d'études cliniques conduites dans les LAM. Les effets indésirables sont présentés par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥1/10 000 à <1 000), très rare (<1/10 000). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.					4.8 Effets indésirables [...] <u>Tableau listant les effets indésirables</u> Les effets indésirables rapportés chez 293 patients atteints de LAM traités par Dacogen sont résumés dans le Tableau 1. Le tableau ci-après reflète les données issues des études cliniques conduites dans les LAM et de l'expérience après commercialisation . Les effets indésirables sont présentés par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥1/10 000 à 1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.				
Tableau 1 : Effets indésirables identifiés avec Dacogen					Tableau 1 : Effets indésirables identifiés avec Dacogen				
Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence (tous grades)	Effet indésirable	Fréquence		Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence (tous grades)	Effet indésirable	Fréquence	
			Tous grades ^a (%)	Grades 3-4 ^a (%)				Tous grades ^a (%)	Grades 3-4 ^a (%)
Infections et infestations	Très fréquent	pneumonie [*]	24	20	Infections et infestations	Très fréquent	pneumonie [*]	24	20
		infection des voies urinaires [*]	15	7			infection des voies urinaires [*]	15	7
	Fréquent	choc septique [*]	6	4			toutes autres infections (virale, bactérienne, fongique) ^{*, b, c, d}	63	39
		septicémie [*]	9	8			choc septique [*]	6	4
		sinusite	3	1			septicémie sepsis [*]	9	8
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	neutropénie fébrile [*]	34	32	Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	sinusite	3	1
		neutropénie [*]	32	30			neutropénie fébrile [*]	34	32
		thrombocytopénie ^{b*}	41	38			neutropénie [*]	32	30
		anémie	38	31			thrombo cy topénie ^{*, e}	41	38
	Peu fréquent	leucopénie	20	18			Anémie	38	31
Affections du système immunitaire	Fréquent	pancytopénie [*]	<1	<1					
		hypersensibilité incluant réaction anaphylactique ^c	1	<1					

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission					RCP actuellement en vigueur					
Affections du système nerveux	Très fréquent	céphalée	16	1			leucopénie	20	18	
						Peu fréquent	pancytopénie ^a	< 1	< 1	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	épistaxis	14	2	Affections du système immunitaire	Fréquent	hypersensibilité incluant réaction anaphylactique ^f	1	< 1	
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	diarrhées	31	2	Affections du système nerveux	Très fréquent	céphalée	16	1	
		vomissements	18	1	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	épistaxis	14	2	
		nausées	33	<1		Indéterminée	Pneumopathie interstitielle	Indéterminée	Indéterminée	
	Fréquent	stomatite	7	1	Affections gastro-intestinales	Très fréquent	diarrhées	31	2	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet)	<1	NA			vomissements	18	1	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration							Très fréquent	pyrexie	48	9
	Fréquent	stomatite	7	1		Indéterminée				entérocolite, incluant colite neutropénique et inflammation du caecum*
						Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet)	< 1	NA
					Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	pyrexie	48	9	

^a Grades les plus sévères selon la classification "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events"

^b Incluant une hémorragie associée à une thrombocytopénie, y compris des cas d'issue fatale

^c Incluant les « preferred terms » hypersensibilité, hypersensibilité au médicament, réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, choc anaphylactoïde

^{*} Inclut les événements avec une issue fatale

NA=Non applicable

^a Grades les plus sévères selon la classification "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events".

^b Excluant pneumonie, infection des voies urinaires, sepsis, choc septique et sinusite.

^c Les « autres infections » les plus fréquemment rapportées dans l'étude DACO-016 étaient : herpès buccal, candidose orale, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, cellulite, bronchite, rhinopharyngite.

^d Incluant entérocolite infectieuse

^e Incluant une hémorragie associée à une thrombocytopénie, y compris des cas d'issue fatale.

^f Incluant les « preferred terms » hypersensibilité, hypersensibilité au médicament,

^a Grades les plus sévères selon la classification "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events"

^b Incluant une hémorragie associée à une thrombocytopénie, y compris des cas d'issue fatale

^c Incluant les « preferred terms » hypersensibilité, hypersensibilité au médicament, réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, choc anaphylactoïde

^{*} Inclut les événements avec une issue fatale

NA=Non applicable

^a Grades les plus sévères selon la classification "National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events".

^b Excluant pneumonie, infection des voies urinaires, sepsis, choc septique et sinusite.

^c Les « autres infections » les plus fréquemment rapportées dans l'étude DACO-016 étaient : herpès buccal, candidose orale, pharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, cellulite, bronchite, rhinopharyngite.

^d Incluant entérocólite infectieuse

^e Incluant une hémorragie associée à une thrombocytopénie, y compris des cas d'issue fatale.

^f Incluant les « preferred terms » hypersensibilité, hypersensibilité au médicament,

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
<u>Description d'effets indésirables particuliers</u> <i>Effets indésirables hématologiques</i> Les effets indésirables hématologiques les plus fréquemment rapportés associés à un traitement par Dacogen ont inclus : neutropénie fébrile, thrombocytopénie, neutropénie, anémie et leucopénie. Des effets indésirables graves liés à une infection tels que choc septique, septicémie et pneumonie ont été rapportés chez des patients recevant Dacogen. Des effets indésirables graves liés à un saignement, dont certains ont conduit à un décès, tels qu'hémorragie du système nerveux central (SNC) (2 %) et hémorragie gastro-intestinale (GI) (2 %), dans un contexte de thrombocytopénie sévère, ont été rapportés chez des patients recevant Dacogen. Les effets indésirables hématologiques doivent être pris en charge par une surveillance systématique de la numération de la formule sanguine et une administration précoce de traitements symptomatiques au besoin. Les traitements symptomatiques incluent, administration d'antibiotiques prophylactiques et/ou de facteurs de croissance (par ex. G-CSF) pour une neutropénie et des transfusions pour une anémie ou une thrombocytopénie conformément aux recommandations institutionnelles. Pour les situations où l'administration de la décitabine doit être retardée, voir rubrique 4.2.	réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, choc anaphylactoïde. * Inclut les événements avec une issue fatale. NA=Non applicable <u>Description d'effets indésirables particuliers</u> <i>Effets indésirables hématologiques</i> Les effets indésirables hématologiques les plus fréquemment rapportés associés à un traitement par Dacogen ont inclus : neutropénie fébrile, thrombocytopénie, neutropénie, anémie et leucopénie. Des effets indésirables graves liés à une infection tels que choc septique, septicémie et pneumonie ont été rapportés chez des patients recevant Dacogen. Des effets indésirables graves liés à un saignement, dont certains ont conduit à un décès, tels qu'hémorragie du système nerveux central (SNC) (2 %) et hémorragie gastro-intestinale (GI) (2 %), dans un contexte de thrombocytopénie sévère, ont été rapportés chez des patients recevant Dacogen de la décitabine. Les effets indésirables hématologiques doivent être pris en charge par une surveillance systématique de la numération de la formule sanguine et une administration précoce de traitements symptomatiques au besoin. Les traitements symptomatiques incluent, administration d'antibiotiques prophylactiques et/ou de facteurs de croissance (par ex. G-CSF) pour une neutropénie et des transfusions pour une anémie ou une thrombopénie conformément aux recommandations institutionnelles. Pour les situations où l'administration de la décitabine doit être retardée, voir rubrique 4.2. <i>Effets indésirables de type infections et infestations</i> Des effets indésirables graves liés à une infection, d'évolution potentiellement fatale, tels que choc septique, sepsis, pneumonie et autres infections (virale, bactérienne et fongique) ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine. <i>Affections gastro-intestinales</i> Des cas d'entérocólite, incluant colite neutropénique et inflammation du caecum, ont été rapportés pendant le traitement par la décitabine. L'entérocólite peut conduire à des complications septiques et peut être associée à une issue fatale. <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i> Des cas de pneumopathie interstitielle (incluant infiltrats pulmonaires, pneumonie organisée et fibrose pulmonaire) sans signe d'étiologie infectieuse ont été rapportés chez des patients recevant de la décitabine. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
6.3 Durée de conservation [...] <u>Solution reconstituée et diluée</u> La solution reconstituée (dans 10 ml d'eau pour préparations injectables) doit être diluée dans les 15 minutes suivant la reconstitution en utilisant des liquides de perfusion. La solution diluée pour perfusion intraveineuse ainsi préparée peut être conservée à température ambiante (20°C-25°C) jusqu'à 2 heures au maximum avant l'administration. Si l'administration de la solution diluée pour perfusion intraveineuse ne doit pas débuter dans les 2 heures, la solution reconstituée doit être diluée dans les 15 minutes suivant la reconstitution en utilisant des liquides de perfusion préalablement refroidis (2°C-8°C). Cette solution diluée pour perfusion intraveineuse ainsi préparée doit être conservée au réfrigérateur à 2°C-8°C jusqu'à 7 heures au maximum, et peut être ensuite conservée à température ambiante (20°C-25°C) jusqu'à 2 heures au maximum avant l'administration. [...]	médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr 6.3 Durée de conservation [...] <u>Solution reconstituée et diluée</u> Dans les 15 minutes suivant la reconstitution, la solution reconstituée (dans 10 ml d'eau pour préparations injectables) doit ensuite être diluée dans les 15 minutes suivant la reconstitution en utilisant des liquides de perfusion. La solution diluée pour perfusion intraveineuse ainsi préparée peut être conservée à température ambiante (20°C-25°C) jusqu'à 2 heures au maximum avant l'administration. diluée avec des liquides de perfusion préalablement refroidis (2°C - 8°C). Cette solution diluée pour perfusion intraveineuse ainsi préparée doit peut être conservée au réfrigérateur à 2°C - 8°C jusqu'à 73 heures au maximum, puis ensuite et peut être conservée à température ambiante (20°C - 25°C) jusqu'à 21 heure au maximum avant l'administration. [...]