



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 30 JUIN 2021

*vénetoclax*

**VENCLYXTO 10 mg, comprimé pelliculé**

**VENCLYXTO 50 mg, comprimé pelliculé**

**VENCLYXTO 100 mg, comprimé pelliculé**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement en association avec l'azacitidine, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive.

Avis défavorable au remboursement en association à un agent hypométhylant autre que l'azacitidine.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à l'azacitidine.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints de LAM vise l'obtention d'une rémission complète par l'intermédiaire d'un traitement d'induction (afin de restaurer une fonction médullaire et ainsi limiter le risque d'infection et/ou saignement pouvant mettre en jeu le pronostic vital), puis à limiter le risque et le délai de la rechute par un traitement de consolidation. La nature de ces traitements est fondée sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive et à une éventuelle greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. La prise en charge thérapeutique est ainsi déterminée par la mise en balance des

objectifs et des risques encourus, dépendant eux-mêmes des caractéristiques du patient (état général, âge, comorbidités), de la maladie (groupe de risque cytogénétique, ligne de traitement) et de la disponibilité d'un donneur.

Chez les sujets non-éligibles à une chimiothérapie d'induction, l'utilisation d'agents hypométhylants (azacitidine et decitabine) ou de cytarabine à faible dose est recommandée.

#### **Place du médicament**

**Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent par rapport à l'azacitidine en monothérapie en termes de survie globale, la Commission de la Transparence considère que VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'azacitidine est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée, non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.**

**Compte tenu de l'absence de données comparatives directes et des limites méthodologiques des données de comparaisons indirectes, la place de l'association vénétoclax + azacitidine vis-à-vis de la cytarabine à faible dose ne peut être déterminée.**

**En l'absence de données, l'association de VENCLYXTO (vénétoclax) à un agent hypométhylant autre que l'azacitidine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.**

Motif de l'examen	Extension d'indication.
Indication concernée	VENCLYXTO en association avec un agent hypométhylant est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive <sup>1</sup> .
SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>IMPORTANT en association à l'azacitidine</b> pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.</li> <li>- <b>INSUFFISANT en association à un agent hypométhylant autre que l'azacitidine, pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.</b></li> </ul>
ASMR	<p>► <b>En association à l'azacitidine</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de VENCLYXTO (vénétoclax) par rapport au placebo, chacun en association à l'azacitidine, dans une étude randomisée en double aveugle, en termes de survie globale (co-critère de jugement principal) avec un gain absolu de 5,1 mois (considéré comme cliniquement pertinent), HR=0,66 [IC95% : 0,52-0,85] et en termes de taux de rémission complète composite selon l'investigateur (co-critère de jugement principal) : 65% versus 25% ;</li> <li>- de la démonstration de la supériorité de VENCLYXTO (vénétoclax) par rapport au placebo, chacun en association à l'azacitidine, dans une étude randomisée en double aveugle, sur des critères secondaires hiérarchisés d'intérêt clinique dans cette indication (restauration de l'hématopoïèse) : rémission complète et indépendance transfusionnelle ;</li> <li>- du besoin à disposer de traitement améliorant la survie globale et la qualité de vie chez ces patients ;</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le profil de tolérance de VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'azacitidine, marqué par une myélotoxicité avec notamment la survenue de neutropénie fébrile et d'infection graves ;</li> <li>- l'absence d'impact démontrée sur la qualité de vie, l'analyse hiérarchisée ayant été interrompue en amont de celle de ce critère ce qui ne permet pas de considérer ces résultats ;</li> </ul> <p>la Commission considère que VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'azacitidine, apporte une <b>amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'azacitidine en monothérapie</b>, dans le traitement des sujets adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée et non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.</p> <p>► <b>En association à un agent hypométhylant autre que l'azacitidine</b></p> <p>Sans objet.</p>
ISP	VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'azacitidine <b>n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent par rapport à l'azacitidine en monothérapie en termes de survie globale, la Commission de la Transparence considère que VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'azacitidine est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée, non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.</p> <p>Compte tenu de l'absence de données comparatives directes et des limites méthodologiques des données de comparaisons indirectes, la place de l'association vénétoclax + azacitidine vis-à-vis de la cytarabine à faible dose ne peut être déterminée.</p> <p>En l'absence de données, l'association de VENCLYXTO (vénétoclax) à un agent hypométhylant autre que l'azacitidine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p>

<sup>1</sup> Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, à savoir uniquement en association avec l'azacitidine, la commission rend un avis dans l'entière de l'AMM  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 3/29  
Avis version définitive

## 01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de VENCLYXTO (vénétoclax) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 19/05/2021 : « en association avec un agent hypométhyliant [...] pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive ».

Le laboratoire sollicite le remboursement dans un périmètre restreint à savoir uniquement **en association avec l'azacitidine**. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'indication de l'AMM, en association avec un agent hypométhyliant.

VENCLYXTO (vénétoclax) est un inhibiteur de BCL-2 (BH3 mimétiques) ayant obtenu une AMM centralisée le 05/12/2016 en monothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)<sup>2 3</sup>. Une extension d'indication, en association au rituximab, dans le traitement de la LLC a été obtenue le 29/10/2018<sup>4</sup>. Une extension d'indication, en association à l'obinutuzumab, dans le traitement de la LLC a été obtenue le 12/03/2020 (non évaluée par la HAS).

L'AMM dans la LAM a été précédée d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 17/09/2020 dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM, **uniquement en association à l'azacitidine**<sup>5</sup>.

## 02 INDICATIONS

**« VENCLYXTO, en association avec un agent hypométhyliant, est indiqué pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.**

Venclyxto en monothérapie est indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

- en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, ou
- en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B

Venclyxto en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

<sup>2</sup> VENCLYXTO – Avis de la CT du 05/07/2017. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15932\\_VENCLYXTO\\_PIC\\_INS\\_avispostAUD\\_CT15932\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15932_VENCLYXTO_PIC_INS_avispostAUD_CT15932_.pdf) (consulté le 22/01/2021)

<sup>3</sup> VENCLYXTO – Avis de la CT du 04/09/2019. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17438\\_VENCLYXTO\\_PIC\\_REEV\\_Avis2\\_CT17438.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17438_VENCLYXTO_PIC_REEV_Avis2_CT17438.pdf) (consulté le 22/01/2021)

<sup>4</sup> VENCLYXTO – Avis de la CT du 04/09/2019. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17610\\_VENCLYXTO\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT17610.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17610_VENCLYXTO_PIC_EI_Avis2_CT17610.pdf) (consulté le 22/01/2021)

<sup>5</sup> ATU en cours au 21/06/2021 selon les informations du site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/venclyxto-10-mg-50mg-100-mg-comprimes-pellicules>

Venclyxto, en association avec l'obinutuzumab, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités. »

## 03 POSOLOGIE

« Le traitement par vénétoclax doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

### Posologie recommandée

Le schéma posologique de VENCLYXTO (incluant le schéma de titration de dose) est indiqué dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Schéma de titration de dose chez les patients atteints de LAM**

	Dose quotidienne de VENCLYXTO
Jour 1	100 mg
Jour 2	200 mg
Jour 3 et au-delà	400 mg

L'azacitidine doit être initié le premier jour du premier cycle. L'azacitidine doit être administrée par voie sous-cutanée (ou intra-veineuse) à 75 mg/m<sup>2</sup> par jour de J1 à J7 à chaque cycle de 28 jours.

[...]

Vénétoclax en association avec l'azacitidine doivent être poursuivis jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

### Prévention du syndrome de lyse tumorale (SLT)

Les patients traités par vénétoclax peuvent développer un SLT. Il convient de se référer à la section appropriée ci-dessous pour des détails spécifiques sur la gestion du SLT.

La durée de la titration de dose jusqu'à la dose quotidienne de vénétoclax est de 3 jours avec l'azacitidine (voir Tableau 1).

Les mesures de prophylaxie énumérées ci-dessous doivent être suivies :

Tous les patients doivent avoir une numération des leucocytes < 25 × 10<sup>9</sup>/L avant l'instauration du traitement par vénétoclax et une cytoréduction avant le traitement peut être nécessaire.

Tous les patients doivent être correctement hydratés et recevoir des agents hypo-uricémiants avant la première dose de vénétoclax et pendant la phase de titration de dose.

Évaluer les paramètres biochimiques sanguins (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) et corriger les anomalies préexistantes avant l'initiation du traitement par le vénétoclax.

Surveiller les paramètres biochimiques sanguins pour détecter le SLT avant l'administration de la dose, 6 à 8 heures après chaque nouvelle dose pendant la titration de dose et 24 heures après avoir atteint la dose finale.

Pour les patients présentant des facteurs de risque de SLT (par exemple, blastes circulants, forte charge leucémique / envahissement médullaire, taux élevés de lactate déshydrogénase (LDH) avant traitement ou fonction rénale réduite), des mesures supplémentaires devraient être envisagées, notamment une surveillance biologique accrue et une réduction de la dose de départ de vénétoclax.

[...]

### Mode d'administration

Vénétoclax comprimé pelliculé doit être administré par voie orale. Les patients doivent avaler les comprimés entiers avec de l'eau, à peu près à la même heure chaque jour. Les comprimés doivent être pris au cours d'un repas afin d'éviter le risque de diminution de l'efficacité (voir rubrique 5.2 du RCP). Les comprimés ne doivent pas être croqués, écrasés ou cassés avant d'être avalés.

Au cours de la phase de titration de dose, le vénétoclax doit être pris le matin pour faciliter la surveillance des valeurs biologiques.

La consommation de produits à base de pamplemousse, d'oranges amères et de carambole doit être évitée pendant le traitement par vénétoclax (voir rubrique 4.5 du RCP). »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux (myéloblastes), et une altération de l'hématopoïèse normale. La classification de l'OMS retient comme seuil diagnostique l'infiltration de moelle osseuse par plus de 20% de blastes myéloïdes<sup>6</sup>.

L'incidence des LAM augmente avec l'âge, surtout après 60 ans. En 2018, le nombre de nouveaux cas de LAM en France a été estimé à 3 428<sup>7</sup>. L'âge médian au diagnostic était de 72 ans.

La prise en charge des patients atteints de LAM vise l'obtention d'une rémission complète par l'intermédiaire d'un traitement d'induction (afin de restaurer une fonction médullaire et ainsi limiter le risque d'infection et/ou saignement pouvant mettre en jeu le pronostic vital), puis à limiter le risque et le délai de la rechute par un traitement de consolidation. La nature de ces traitements est fondée sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive et à une éventuelle greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. La prise en charge thérapeutique est ainsi déterminée par la mise en balance des objectifs et des risques encourus, dépendant eux-mêmes des caractéristiques du patient (état général, âge, comorbidités), de la maladie (groupe de risque cytogénétique, ligne de traitement) et de la disponibilité d'un donneur.

Chez les sujets non-éligibles à une chimiothérapie d'induction, l'utilisation d'agents hypométhylants (azacitidine et decitabine) ou de cytarabine à faible dose est recommandée. Cependant, le pronostic de ces patients reste sombre, avec une survie médiane globalement inférieure à 10 mois<sup>8</sup>.

**Chez les sujets adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les agents hypométhylants et la cytarabine à faible dose. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité au remboursement. Les CCP de VENCLYXTO (vénétoclax) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour le traitement de la leucémie aiguë

---

<sup>6</sup> Heuser M et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020

<sup>7</sup> INCa – Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989 – 2018 : leucémies aiguës myéloïdes. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Hemopathies-malignes> (consulté le 22/01/2021)

<sup>8</sup> Döhner H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017

myéloïde nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

## 05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
<b>VIDAZA</b> (azacitidine) Celgene + <b>génériques</b> (Accord, Betapharm, Mylan, Zentiva)	Non	LAM avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'OMS	29/04/2009 (inscription)	Important	ASMR II par rapport à la prise en charge habituelle	Oui
<b>ARACYTINE</b> (cytarabine) Pfizer + <b>génériques</b> (Accord, EG, Kabi, Sandoz)	Non	LAM de l'adulte et de l'enfant	06/01/2016 (RI)	Important	-	Oui
<b>ZAVEDOS</b> (idarubicine) Pfizer + <b>générique</b> (Mylan)	Non	LAM non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, avec : - chimiothérapie par voie IV et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées, - risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels	29/06/2016 (RI)	Important	ASMR III (attribué en 2006) dans la prise en charge thérapeutique de la LAM du sujet de plus de 60 ans ne pouvant recevoir une chimiothérapie intensive	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

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 ayant une LAM avec > 30 % de blastes médullaires selon la classification de l'OMS et non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. 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'écartier 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 »<sup>9</sup>. En conséquence, VIDAZA (azacitidine) n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent chez les patients adultes non éligibles à une greffe de cellules souches et ayant une LAM > 30% de blastes.

<sup>9</sup> VIDAZA – Avis de la CT du 21/06/2017. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15700\\_VIDAZA\\_PIC\\_EI\\_LAM\\_Avis3\\_CT15700.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15700_VIDAZA_PIC_EI_LAM_Avis3_CT15700.pdf) (consulté le 22/01/2021)

Bien que disposant d'une AMM 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 », DACOGEN (déficitabine) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 07/03/2018)<sup>10</sup>.

A noter que DAURISMO (glasdegib) qui a obtenu une AMM le 12/03/2020 « en association avec la cytarabine à faible dose, dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée de novo ou secondaire chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard » n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de VENCLYXTO (vénétoclax) compte tenu d'un développement concomitant et n'a pas encore été évalué par la Commission.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun.

### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de VENCLYXTO (vénétoclax), que ce soit en association à l'azacitidine ou à un autre agent hypométhylant, sont les médicaments cités dans le tableau et le glasdegib. A noter que VIDAZA (azacitidine) n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent chez les patients adultes non éligibles à une greffe de cellules souches et ayant une LAM > 30% de blastes.**

Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec le glasdegib à la date de la présente évaluation.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

### ► AMM

La spécialité VENCLYXTO (vénétoclax) dispose d'une AMM aux USA avec un libellé plus large (inclusion de l'association avec la cytarabine) : « *in combination with azacitidine or decitabine or low-dose cytarabine for treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) who are aged 75 years or older, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy* ».

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, VENCLYXTO (vénétoclax) n'est actuellement pas pris en charge dans l'indication de son AMM Européenne.

---

<sup>10</sup> DACOGEN – Avis de la CT du 07/03/2018. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16554\\_DACOGEN\\_PIC\\_REEV\\_MCI\\_Avis2\\_CT15856&16554.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16554_DACOGEN_PIC_REEV_MCI_Avis2_CT15856&16554.pdf) (consulté le 22/01/2021)

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de remboursement dans l'extension d'indication de VENCLYXTO (vénétoclax) dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM) repose principalement sur l'étude clinique VIALE-A.

Il s'agit d'une étude de phase III, en double-aveugle, randomisée, en 2 groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association vénétoclax + azacitidine versus placebo + azacitidine, chez 433 patients atteints d'une LAM, et inéligibles à la chimiothérapie d'induction.

Le laboratoire a également transmis les données des 2 études suivantes :

- étude clinique VIALE-C : étude de phase III, en double-aveugle, en 2 groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association vénétoclax + cytarabine à faible dose versus placebo + cytarabine à faible dose, chez 211 patients atteints de LAM, et inéligibles à la chimiothérapie d'induction. La cytarabine n'étant pas un agent hypométhylant, son association avec le vénétoclax n'est pas considérée comme entrant dans le champ de l'AMM. Cette étude ne sera donc pas détaillée.
- étude clinique M14-358 : étude de phase Ib, en ouvert, non randomisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association vénétoclax + azacitidine, et de l'association vénétoclax + décitabine, chez des patients atteints de LAM et inéligibles à la chimiothérapie d'induction. Aucun des groupes utilisés dans cette étude n'avait d'AMM dans la LAM. Cette étude ne sera donc pas détaillée.

Des données de comparaisons indirectes (vénétoclax + azacitidine versus cytarabine à faible dose) ont également été fournies, et sont décrites au paragraphe 7.1.2. A noter que la faisabilité d'une méta-analyse en réseau a également été réalisée par le laboratoire : compte tenu des limites mises en évidence, cette méthode de comparaison indirecte n'a pas été retenue.

Deux études observationnelles, réalisées chez des patients inéligibles à une chimiothérapie standard, suivis au CHU de Toulouse ou dans les Hauts de France, ont également été fournies. Aucun des patients de ces études n'a été traité par vénétoclax + agent hypométhylant. Ces données ne permettent donc pas d'évaluer une éventuelle efficacité de l'association vénétoclax + agent hypométhylant, ni sa tolérance et son impact sur la qualité de vie. Ces deux études ne seront donc pas considérées pour l'efficacité mais seront utilisées dans l'estimation de la population cible.

### 07.1 Efficacité

#### 7.1.1 Etude VIALE-A

<b>Référence</b>	<b>A randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 study of venetoclax in combination with azacitidine versus azacitidine in treatment naïve subjects with acute myeloid leukemia who are ineligible for standard induction therapy</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT02993523
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité de l'association vénétoclax + azacitidine, par rapport à l'association placebo + azacitidine, en termes de : <ul style="list-style-type: none"><li>- Survie globale (SG)</li><li>- Taux de rémission complète composite (rémission complète + rémission complète avec récupération incomplète de la numération sanguine)</li></ul> chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM), naïfs de traitement
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase III, de supériorité, comparative versus placebo, en double aveugle, randomisée (randomisation stratifiée sur l'âge : <75 ou ≥ 75 ans, le risque cytogénétique : risque intermédiaire ou risque défavorable, et la région : Etats-Unis ou Europe ou Chine ou Japon ou reste du monde), en 2 groupes parallèles
<b>Date et durée de l'étude</b>	Dates de recrutement (1 <sup>ère</sup> patient - dernier patient inclus) : 02/02/2017 - 31/05/2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse intermédiaire : 04/01/2020

	<p>Etude conduite dans 134 centres dans 27 pays (dont 4 centres en France ayant inclus 23 patients)</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>- Leucémie aiguë myéloïde, selon les critères OMS, naïf de traitement et inéligible à un traitement d'induction standard</li> <li>- L'inéligibilité a été défini par : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Age <math>\geq</math> 75 ans</li> <li>ou</li> <li>o Age <math>\geq</math> 18 et <math>&lt;</math> 75 ans, avec au moins l'une des conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ECOG 2 ou 3</li> <li>▪ Insuffisance cardiaque traitée ou FE <math>\leq</math> 50% ou angor chronique stable</li> <li>▪ DLCO <math>\leq</math> 65% ou VEMS <math>\leq</math> 65%</li> <li>▪ Clairance de la créatinine <math>\geq</math> 30 ml/min et <math>&lt;</math> 45 ml/min</li> <li>▪ Altération hépatique modérée avec bilirubine totale <math>&gt;</math> 1,5 et <math>\leq</math> 3,0 fois la limite normale supérieure</li> <li>▪ Toute autre comorbidité estimée incompatible avec une chimiothérapie intensive, selon le médecin et validée par le laboratoire</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- ECOG 0 à 2 (âge <math>\geq</math> 75 ans) ou ECOG 0 à 3 (âge <math>\geq</math> 18 et <math>&lt;</math> 75 ans)</li> <li>- Clairance de la créatinine <math>\geq</math> 30 ml/min</li> <li>- ASAT <math>\leq</math> 3N, ALAT <math>\leq</math> 3N, bilirubine <math>\leq</math> 1,5N (<math>\leq</math> 3N si âge <math>&lt;</math> 75 ans)</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent de néoplasme myéloprolifératif (myélofibrose, thrombocytémie essentielle, maladie de Vaquez, leucémie myéloïde chronique, LAM avec translocation BCR-ABL1)</li> <li>- Risque cytogénétique favorable, tels que t(8;21), inv(16), t(16;16) ou t(15;17)</li> <li>- Leucémie aigue promyélocytaire</li> <li>- Atteinte du système nerveux central</li> <li>- Infection par le VIH, VHB ou VHC (sauf si charge virale indétectable)</li> <li>- Insuffisance cardiaque NYHA <math>&gt;</math> 2</li> <li>- Maladie chronique respiratoire sous oxygénothérapie</li> <li>- Antécédent de cancer dans les 2 ans (sauf exceptions comme carcinome in situ du col ou du sein, carcinome basocellulaire de la peau ...)</li> <li>- Leucocytes <math>&gt;</math> 25 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<pre> graph LR     A[Phase 3 AML Ineligible for Standard Induction (N=400)] --&gt; B[2:1 RANDOMIZE]     B --&gt; C[Venetoclax (400 mg QD) + Azacitidine (75 mg/m²/d SC/IV x7d every 28-d) (n=266)]     B --&gt; D[Azacitidine (75 mg/m²/d SC/IV x7d every 28-d) (n=134)]     C --&gt; E[UNTIL PROGRESSION]     D --&gt; E </pre>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe expérimental :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vénétoclax 400 mg, voie orale, 1 fois par jour, de J1 à J28</li> <li>+ azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup>, voie sous-cutanée ou IV, de J1 à J7 (posologie de l'AMM)</li> </ul> <p><u>Groupe contrôle :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- placebo, voie orale, 1 fois par jour, de J1 à J28</li> <li>+ azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup>, voie sous-cutanée ou IV, de J1 à J7 (posologie de l'AMM)</li> </ul> <p>Pour le vénétoclax et le placebo, une période de titration de 3 jours (J1-J3) a été réalisée lors du 1<sup>er</sup> cycle : 100 mg, puis 200 mg, puis 400 mg. Des mesures de prévention du syndrome de lyse tumoral ont été mises en place (hospitalisation lors du J1 du 1<sup>er</sup> cycle, hydratation, surveillance).</p> <p>La voie d'administration de l'azacitidine (sous-cutanée ou IV) était déterminée selon les instructions locales du résumé des caractéristiques du produit.</p> <p>Le traitement de l'étude a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (selon l'investigateur), la survenue d'une toxicité inacceptable, le retrait du consentement ou la survenue de critères d'exclusion.</p>

<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p>Il existait deux co-critères de jugement principaux :</p> <p><b>Survie globale (SG)</b> : définie comme le délai entre la randomisation et la date de décès. Les patients encore vivants à la date de point ont été censurés à leur date de dernières nouvelles.</p> <p><b>Taux de rémission complète composite</b> : évalué par l'investigateur, en aveugle du groupe de traitement, et défini comme la proportion de patients ayant une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération sanguine (RCi), selon les critères modifiés de l'IWG (<i>international working group</i>), à n'importe quel moment de l'étude.</p> <p>Les patients n'ayant aucune évaluation post-randomisation, selon les critères modifiés de l'IWG, ont été considérés comme non-répondeurs.</p>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Taux de RC + RCi à l'initiation du cycle 2</li> <li>2. Taux d'indépendance transfusionnelle de globules rouges : définie comme la proportion de patients ayant eu une période d'au moins 56 jours sans transfusion de globules rouges entre la 1<sup>ère</sup> dose de traitement à l'étude et la dernière dose de traitement à l'étude + 30 jours</li> <li>3. Taux de RC + RCi dans le sous-groupe de patients IDH1/2</li> <li>4. Taux de RC</li> <li>5. Taux de RC + RCi dans le sous-groupe de patients FLT3</li> <li>6. Taux d'indépendance transfusionnelle de plaquettes (même définition, pour les transfusions de plaquettes que pour le critère 2.)</li> <li>7. Survie sans événement : définie comme le délai entre la randomisation et la date de progression de la maladie, de rechute chez les patients RC ou RCi, d'impossibilité à atteindre une RC ou RCi, d'état morphologique sans leucémie après 6 cycles ou du décès</li> <li>8. Taux de RC + RCi avec MRD indétectable : définie comme la proportion de patients ayant une réponse MRD : &lt;0,1% de blastes résiduels et une RC ou RCi</li> <li>9. Survie globale dans le sous-groupe de patients IDH1/2</li> <li>10. Survie globale dans le sous-groupe de patients FLT3</li> <li>11. Qualité de vie selon le score EORTC QLQ-C30</li> <li>12. Qualité de vie selon le score Cancer Fatigue SF 7a</li> </ol> <p><u>Critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée de RC + RCi</li> <li>- Durée de RC</li> <li>- Qualité de vie selon le score EQ-5D-5L</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Le nombre de sujets nécessaire a été fixé à approximativement 400 patients. Les hypothèses suivantes ont été utilisées, pour le calcul, pour chacun des co-critères de jugement principal :</p> <p><b>Survie globale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque <math>\alpha</math> : 0,04</li> <li>- Puissance : 0,87</li> <li>- Randomisation 2:1</li> <li>- Survie médiane dans le groupe vénétoclax + azacitidine : 14,9 mois</li> <li>- Survie médiane dans le groupe placebo + azacitidine : 10,4 mois</li> <li>- Présence d'une analyse intermédiaire, avec contrôle du risque <math>\alpha</math> par la méthode de Lan et DeMets (approximation des seuils définis par O'Brien et Fleming)</li> </ul> <p>Sous ces hypothèses, 360 événements de survie globale étaient nécessaires, correspondant au recrutement d'environ 400 patients.</p> <p><b>Taux de rémission complète composite</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque <math>\alpha</math> : 0,01</li> <li>- Puissance : 0,88</li> <li>- Randomisation 2:1</li> <li>- RC + RCi dans le groupe vénétoclax + azacitidine : 55%</li> <li>- RC + RCi dans le groupe placebo + azacitidine : 28%</li> </ul> <p>Sous ces hypothèses, 225 patients étaient nécessaires.</p>

## Méthode d'analyse des résultats

### Populations d'analyse

**Population en intention de traiter (ITT)<sup>11</sup>** : correspondant à l'analyse de tous les patients randomisés, selon leur groupe de randomisation. La population ITT a été utilisée pour tous les critères d'efficacité

**Population de tolérance** : correspondant à l'analyse des patients ayant reçus au moins une dose de traitement à l'étude, selon le traitement effectivement reçu. Cette population a été utilisée pour la sécurité d'utilisation

### Méthodes d'analyses statistiques

La survie globale (critères principal et secondaires) et la survie sans événement ont été analysées selon la méthode de Kaplan-Meier, et les comparaisons entre les deux groupes de randomisation ont été effectuées en utilisant un test du log-rank stratifiés sur l'âge et le risque cytogénétique. Les hazard ratio (HR) et leur IC95% ont été estimés en utilisant un modèle de Cox stratifiés sur les mêmes variables. La non-utilisation de la région géographique, pourtant utilisée comme facteur de stratification dans la randomisation, comme facteur de stratification pour les analyses d'efficacité a été justifiée par le fait qu'il ne s'agissait pas d'un facteur pronostique connu.

Le taux de rémission complète composite (RC + RCi), les critères secondaires de RC + RCi, les taux d'indépendance transfusionnelle et le taux de réponse MRD ont été comparés entre les groupes en utilisant le test de Cochran Mantel Haenszel stratifié sur l'âge et le risque cytogénétique. L'IC95% du taux a été calculé en utilisant une distribution binomiale.

Les échelles de qualité de vie (QLQ-C30 et Cancer Fatigue SF 7a) ont été décrites selon les modalités de calculs de leurs manuels respectifs. L'évolution des scores de qualité de vie a été comparée entre les groupes de randomisation en utilisant un modèle mixte.

### Contrôle de l'inflation du risque alpha global

**Co-critère de jugement principaux** : afin de maintenir un risque  $\alpha$  global à 0,05, une répartition a été effectuée entre les deux co-critères : 0,04 pour la survie globale et 0,01 pour le taux de rémission complète composite. Une possibilité de réallocation vers la survie globale, en cas de résultat significatif du taux de rémission complète composite, a également été prévue.

**Critères de jugement secondaires** : afin de prendre en compte la multiplicité des tests concernant les critères secondaires, une procédure de test hiérarchisée a été définie dans le plan d'analyse statistique. Les critères secondaires ne pouvaient être testés qu'en cas de résultat positif pour la survie globale (co-critère principal). En cas de résultat non-significatif de cette survie globale, aucun test statistique n'était effectué. Les critères secondaires étaient ensuite testés, selon l'ordre préétabli. L'ordre préétabli correspond à celui utilisé au paragraphe « Critères de jugement secondaires » (cf. supra). En cas de résultat statistiquement significatif, le critère suivant était analysé. En cas de résultat non statistiquement significatif, l'analyse hiérarchisée se terminait.

**Analyses intermédiaires** : 2 analyses intermédiaires de la survie globale ont été planifiées :

- Analyse intermédiaire 1 : planifiée en même temps que l'analyse principale du taux de rémission complète composite, soit au moins 6 mois après l'inclusion du 225<sup>ème</sup> patient (calcul du nombre de sujets nécessaire). Le niveau de significativité a été fixé au seuil de 0,0001. Cette analyse intermédiaire a été réalisée afin de s'assurer de l'absence d'effet délétère du groupe vénétoclax (données revues uniquement par un comité indépendant).
- Analyse intermédiaire 2 : planifiée après la survenue d'environ 270 décès (soit 75% de maturité). Les seuils ont été évalués selon la méthode de Lan et DeMets (approximation des seuils définis par O'Brien et Fleming).

<sup>11</sup> Les 2 premiers patients de l'étude ont été randomisés avec une stratification limitée à l'âge et à la région. Tous les autres patients ont ensuite été randomisés (amendement au protocole) en ajoutant le risque cytogénétique dans les critères de stratification. Les 2 premiers patients n'ont été inclus que dans la population de tolérance, et ont été exclus des analyses d'efficacité. Les motifs de cette exclusion n'ont pas été détaillés.

- Analyse finale : planifiée après la survenue de 360 décès (calcul du nombre de sujets nécessaire). Les seuils ont été évalués selon la méthode de Lan et DeMets (approximation des seuils définis par O'Brien et Fleming).

Les seuils utilisés pour l'analyse intermédiaire 2 et l'analyse finale sont détaillés ci-dessous :

Scenario	Look	# of Events	Efficacy Stopping Boundaries (HR/one-sided p-value)
CR + CRi rate is positive at IA1 (two-sided overall alpha for OS is 0.05)	IA2	270	0.739/0.010
	FA	360	0.799/0.022
CR + CRi rate is not positive at IA1 (two-sided overall alpha for OS is 0.04)	IA2	270	0.729/0.007
	FA	360	0.791/0.018

Principaux amendements au protocole :

- 30/05/2019 : le nombre d'événements nécessaires pour la survie globale a été augmenté de 302 à 360, et l'analyse intermédiaire 2 planifiée après la survenue de 270 décès (au lieu de 227). La puissance de l'étude a été augmentée de 0,80 à 0,87.

## Résultats :

### Effectifs

Au total, 431 patients ont été randomisés dans l'étude<sup>12</sup> : 286 patients dans le groupe vénétoclax + azacitidine et 145 patients dans le groupe placebo + azacitidine (population ITT).

Six patients (1%) n'ont pas reçu le traitement à l'étude : 4 dans le groupe vénétoclax + azacitidine (1%) et 2 dans le groupe placebo + azacitidine (1%). La population de tolérance était composée de 427 patients : 283 dans le groupe vénétoclax + azacitidine et 144 dans le groupe placebo + azacitidine.

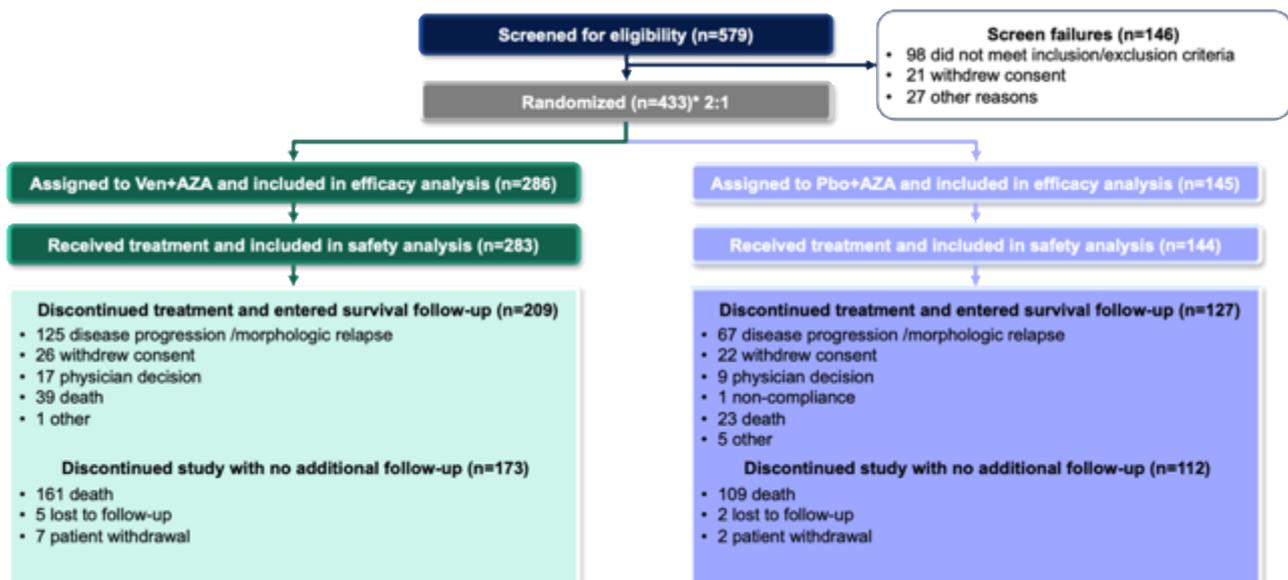


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude VIALE-A

### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

<sup>12</sup> Comme indiqué précédemment, les 2 premiers patients randomisés ont été exclus des analyses d'efficacité mais inclus dans l'analyse de la tolérance

### Caractéristiques générales

A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 76 ans, et 60% des patients étaient des hommes. L'origine géographique majoritaire était l'Europe (41%). Le stade ECOG était 1 ou 2 pour 81% des patients. Ces caractéristiques étaient similaires entre les deux groupes.

### Caractéristiques liées à la LAM

La majorité des patients avaient une LAM de novo (75%), un risque cytogénétique intermédiaire (63%), sans mutation IDH1/IDH2 détectée (76%) ou FLT3 détectés (84%). Compte-tenu du nombre important de données manquantes ou indéterminées, les mutations NPM1 et TP53 ne sont pas présentées. Près de la moitié des patients avaient plus de 50% de blastes médullaires (49%), et 33% avaient une LAM avec modifications myélodysplasiques.

Le principal motif d'inéligibilité à la chimiothérapie d'induction était l'âge  $\geq 75$  ans (57%), suivi par le stade ECOG 2 ou 3 (34%).

La majorité des patients ont nécessité une transfusion de globules rouges ou de plaquettes dans les 8 semaines précédentes (51%). Une fonction rénale altérée était présente chez 76% des patients à l'inclusion. Une fonction hépatique altérée était présente chez 23% des patients à l'inclusion. Ces caractéristiques étaient similaires entre les deux groupes.

### **Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude VIALE-A**

	Placebo + azacitidine (N=145)	Vénétoclax + azacitidine (N=286)	Total (N=431)
<b>Age, ans</b>			
Médiane (min-max)	76 (60-90)	76 (49-91)	76 (49-91)
Age ≥ 18 et < 65, n(%)	5 (3%)	10 (4%)	15 (4%)
Age ≥ 65 et < 75, n(%)	53 (37%)	102 (36%)	155 (36%)
Age ≥ 75, n(%)	87 (60%)	174 (61%)	261 (61%)
<b>Sexe, n(%)</b>			
Homme	87 (60%)	172 (60%)	259 (60%)
<b>Région, n(%)</b>			
Europe	59 (41%)	116 (41%)	175 (41%)
Etats-Unis	24 (17%)	50 (18%)	74 (17%)
Chine	13 (9%)	24 (8%)	37 (9%)
Japon	13 (9%)	24 (8%)	37 (9%)
Reste du monde	34 (25%)	72 (25%)	108 (25%)
<b>ECOG, n(%)</b>			
0	23 (16%)	37 (13%)	60 (14%)
1	58 (40%)	120 (42%)	178 (41%)
2	59 (41%)	113 (40%)	172 (40%)
3	5 (3%)	16 (6%)	21 (5%)
<b>Type de LAM, n(%)</b>			
De novo	110 (76%)	214 (75%)	324 (75%)
Secondaire	35 (24%)	72 (25%)	107 (25%)
<b>LAM avec modifications myélodysplasiques (AML-MRC), n(%)</b>			
Oui	49 (34%)	92 (32%)	141 (33%)
<b>Risque cytogénétique, n(%)</b>			
Intermédiaire	89 (61%)	182 (64%)	271 (63%)
Défavorable	56 (39%)	104 (36%)	160 (37%)
<b>Blastes médullaires, n(%)</b>			
< 30 %	41 (28%)	85 (30%)	126 (29%)
≥ 30% et < 50%	33 (23%)	61 (21%)	94 (22%)
≥ 50%	71 (49%)	140 (49%)	211 (49%)
<b>Mutation IDH1 ou IDH2, n(%)</b>			
IDH1 ou IDH2	28 (22%)	61 (25%)	89 (24%)
Absence de mutation	99 (78%)	184 (75%)	283 (76%)
Manquant ou indéterminé	18	41	59
<b>Mutation FLT3, n(%)</b>			
ITD et/ou TKD	22 (20%)	29 (14%)	51 (16%)
Absence de mutation	86 (80%)	177 (86%)	263 (84%)
Manquant ou indéterminé	37	80	117
<b>Cytopénie de grade CTC ≥ 3 à l'inclusion*, n(%)</b>			
Neutropénie	90 (63%)	206 (72%)	296 (69%)
Anémie	52 (36%)	88 (31%)	140 (33%)
Thrombopénie	73 (50%)	145 (51%)	218 (51%)
<b>Transfusion de globules rouges ou plaquettes dans les 8 semaines précédentes, n(%)</b>			
Oui	81 (56%)	155 (54%)	220 (51%)
<b>Antécédent de syndrome myélodysplasique, n(%)</b>			
Oui	27 (19%)	49 (17%)	76 (18%)
<b>Altération initiale*, n(%)</b>			
Fonction rénale altérée	104 (72%)	225 (79%)	329 (76%)
Fonction hépatique altérée	41 (28%)	61 (21%)	102 (23%)
<b>Motif d'inéligibilité à la chimiothérapie d'induction*, n(%)</b>			
Age ≥ 75 ans	80 (55%)	165 (58%)	245 (57%)
ECOG 2 ou 3	50 (35%)	95 (33%)	145 (34%)
DLCO ≤ 65%	12 (8%)	11 (4%)	23 (5%)
VEMS ≤ 65%	7 (5%)	12 (4%)	19 (4%)
Clairance créatinine ≥ 30 ml/min et < 45 ml/min	5 (3%)	11 (4%)	16 (4%)
Autre	15 (10%)	27 (9%)	42 (10%)

Taux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; \* plusieurs réponses possibles par patient

## Analyses et gel de base de données

Deux analyses ont été réalisées, sur deux gels de base de données distincts :

- **Gel de base du 01/10/2018** : correspondant à l'analyse intermédiaire 1 de la survie globale (SG) et à l'analyse principale du taux de rémission complète composite
- **Gel de base du 04/01/2020** : correspondant à l'analyse intermédiaire 2 de la survie globale et à l'analyse hiérarchisée des critères secondaires

## ► Co-critères de jugement principaux : survie globale et taux de rémission complète composite évalué par l'investigateur

### ► Survie globale

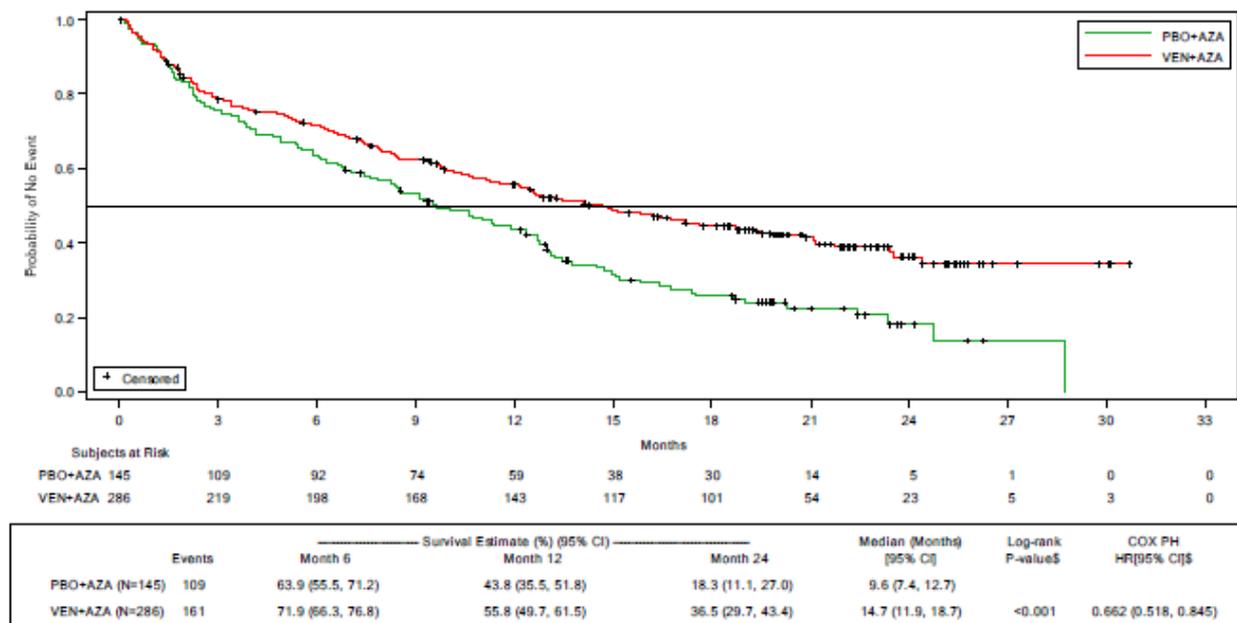
Les résultats de la première analyse intermédiaire de la survie globale ont été analysés par un comité de revue des données indépendant (*Independent Data Monitoring Committee*). Les résultats de cette analyse n'ont pas été communiqués au laboratoire, ni aux investigateurs. Le comité de revue des données a considéré qu'il n'y avait pas d'effet délétère du groupe vénétoclax, et a recommandé la poursuite de l'étude.

Lors de la seconde analyse intermédiaire, le suivi médian a été de 20,5 mois : 20,7 mois dans le groupe vénétoclax + azacitidine, et 20,2 mois dans le groupe placebo + azacitidine. Un total de 270 décès (67%) a été comptabilisé : 161 dans le groupe vénétoclax + azacitidine (56%) et 109 dans le groupe placebo + azacitidine (75%).

La médiane de survie globale a été de 14,7 mois [IC95% : 11,9-18,7] dans le groupe vénétoclax + azacitidine et de 9,6 mois [IC95% : 7,4-12,7] dans le groupe placebo + azacitidine, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 5,1 mois en faveur du groupe vénétoclax + azacitidine,  $HR_{\text{stratifié}}=0,66$  [IC95% : 0,52-0,85],  $p<0,001$  (inférieure au seuil prédéfini).

Cette analyse est devenue l'analyse principale pour la survie globale.

**Figure 2. Survie globale, au 04/01/2020, selon la méthode de Kaplan-Meier, dans l'étude VIALE-A**



Les résultats des différentes analyses de sensibilité ont mis en évidence des résultats similaires.

Les résultats d'analyses en sous-groupe, purement exploratoires, ne sont pas présentés.

### ► Taux de rémission complète composite (RC+RCi), selon l'investigateur

L'analyse principale du taux de RC+RCi a été effectuée après l'inclusion des 226 premiers patients, avec au moins 6 mois de suivi.

Au 01/10/2018, parmi les 226 patients analysés (147 dans le groupe vénétoclax et 79 dans le groupe placebo), une rémission complète (RC+RCi) a été constatée chez 96 patients du groupe vénétoclax + azacitidine (65% [IC95% : 57-73]) et chez 20 patients du groupe placebo + azacitidine (25% [IC95% : 16-36]),  $p<0,001$  (inférieure au seuil prédéfini).

L'analyse descriptive, réalisée sur les données du 04/01/2020, et comprenant l'ensemble des patients inclus, a mis en évidence des résultats similaires.

**Tableau 2. Taux de rémission complète composite, selon l'investigateur, dans l'étude VIALE-A**

	Analyse principale (01/10/2018)		Analyse descriptive (04/01/2020)	
	Placebo + azacitidine (n=79)	Vénétoclax + azacitidine (n=147)	Placebo + azacitidine (n=145)	Vénétoclax + azacitidine (n=286)
<b>Taux de RC + RCi – n (%) [IC95%]</b>				
RC	12 (15%) [8-25]	44 (30%) [23-38]	26 (18%) [12-25]	105 (37%) [31-43]
RCi	8 (10%) [5-19]	52 (35%) [28-44]	15 (10%) [6-17]	85 (30%) [25-35]
RC + RCi	20 (25%) [16-36]	96 (65%) [57-73]	41 (28%) [21-36]	190 (66%) [61-72]
p	<0,001		NA	

Les résultats d'analyses en sous-groupe, purement exploratoires, ne sont pas présentés.

#### ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Les critères de jugement secondaires ont été testés selon la procédure hiérarchisée prévue a priori, sur les données du 04/01/2020.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 3. Résultats des critères secondaires hiérarchisés, au 04/01/2020, de l'étude VIALE-A**

	Placebo + azacitidine (n=145)	Vénétoclax + azacitidine (n=286)
<b>Taux de RC + RCi à l'initiation du cycle 2</b>		
CR + CRi, n(%) [IC95%] p	11 (8%) [4-13]	124 (43%) [38-49] <0,001
<b>Taux d'indépendance transfusionnelle de globules rouges</b>		
n(%) [IC95%] p	51 (35%) [27-44]	171 (60%) [54-66] <0,001
<b>Taux de RC + RCi dans le sous-groupe de patients IDH1/2</b>		
CR + CRi, n(%) [IC95%] p	3/28 (11%) [2-28]	46/61 (75%) [63-86] <0,001
<b>Taux de RC</b>		
n(%) [IC95%] p	26 (18%) [12-25]	105 (37%) [31-43] <0,001
<b>Taux de RC + RCi dans le sous-groupe de patients FLT3</b>		
CR + CRi, n(%) [IC95%] p	8/22 (36%) [17-59]	21/29 (72%) [53-87] 0,02
<b>Taux d'indépendance transfusionnelle de plaquettes</b>		
n(%) [IC95%] p	72 (50%) [41-58]	196 (69%) [63-74] <0,001
<b>Survie sans événement</b>		
Evénements, n(%) Médiane [IC95%], mois HR [IC95%] p	122 (84%) 7,0 [5,6-9,5]	191 (67%) 9,8 [8,4-11,8] 0,63 [0,50-0,80] <0,001
<b>Taux de RC + RCi avec MRD indétectable</b>		
CR + CRi, n(%) [IC95%] p	11 (8%) [4-13]	67 (23%) [19-29] <0,001
<b>Survie globale dans le sous-groupe de patients IDH1/2</b>		
Evénements, n(%) Médiane [IC95%], mois HR [IC95%] p	24/28 (86%) 6,2 [2,3-12,7]	29/61 (48%) NA [12,1-NE] 0,35 [0,20-0,60] <0,0001
<b>Survie globale dans le sous-groupe de patients FLT3</b>		
Evénements, n(%) Médiane [IC95%], mois HR [IC95%] p	19/22 8,6 [5,9-14,7]	19/29 12,7 [7,3-23,5] 0,66 [0,35-1,26] 0,21

La survie globale dans le sous-groupe de patients avec mutation FLT3 n'étant pas statistiquement significative, les deux derniers critères de jugement secondaires (qualité de vie) n'ont pas été testés.

#### ► Critères de jugement exploratoires

**Durée de RC** : les résultats ont suggéré une durée médiane de rémission pour les patients en rémission complète de 17,5 mois (IC95% : 15,3-NE) dans le groupe vénétoclax + azacitidine (n=105) et de 13,3 mois (IC95% : 8,5-17,6) dans le groupe placebo + azacitidine (n=26).

**Durée de RC + RCi** : les résultats ont suggéré une durée médiane de rémission pour les patients en rémission complète ou rémission avec récupération incomplète de la numération sanguine de 17,5 mois (IC95% : 13,6-NE) dans le groupe vénétoclax + azacitidine (n=190) et de 13,4 mois (IC95% : 5,8-15,5) dans le groupe placebo + azacitidine (n=41).

**Greffe de cellules souches** : 2 patients (1%) du groupe vénétoclax + azacitidine et 1 patient (1%) du groupe placebo + azacitidine ont reçu une greffe de cellules souches au cours de leur suivi.

Traitements ultérieurs : un traitement ultérieur systémique a été reçu au cours du suivi par 45 patients (16%) du groupe vénétoclax + azacitidine et 36 patients (25%) du groupe placebo + azacitidine. Il s'agissait notamment de cytarabine (7% dans le groupe vénétoclax + azacitidine et 12% dans le groupe placebo + azacitidine), d'azacitidine (2% et 6%), de décitabine (2% et 5%) ou d'hydroxycarbamine (2% et 4%).

#### ► **Prévention du syndrome de lyse tumoral et des infections**

La quasi-totalité des patients a reçu une prophylaxie du syndrome de lyse tumoral : 98% dans les deux groupes. Il s'agissait majoritairement d'hydratation prophylactique (95%), associée à de l'allopurinol (78%) ou du fébuxostat (11%).

Un traitement prophylactique des infections a été utilisé chez 83% des patients du groupe vénétoclax + azacitidine, et chez 81% des patients du groupe placebo + azacitidine.

### **7.1.2 Données issues des comparaisons indirectes**

En l'absence de données de comparaison directe entre l'association vénétoclax + azacitidine versus cytarabine à faible dose, des comparaisons indirectes ont été générées.

#### ► **Méthode**

##### Population d'analyse

Les données individuelles des patients de l'étude VIALE-A (présentée dans le présent avis) et de l'étude VIALE-C, arrêtées au 15/08/2019, ont été utilisées. Pour rappel, l'étude VIALE-C est une étude de phase III, randomisée, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association vénétoclax + cytarabine à faible dose versus placebo + cytarabine à faible dose, des patients atteints de LAM, et inéligibles à la chimiothérapie d'induction.

Les patients de l'étude VIALE-C, ayant un risque cytogénétique favorable et/ou ayant déjà reçu un traitement hypométhylant ont été exclus de la population d'analyse (soit respectivement 3 et 14 patients, sur les 68 patients randomisés dans le groupe cytarabine seule).

##### Critères de jugement

Trois critères de jugement ont été étudiés : la survie globale, la survie sans événement et le taux de rémission complète composite (RC+RCi).

##### Méthodologie utilisée pour la comparaison indirecte

La méthode de pondération par l'inverse du score de propension (*IPTW – Inverse Probability of Treatment Weighting*) a été utilisée.

La construction du score de propension a été réalisée en utilisant les facteurs pronostiques connus, identifiés après analyse de la littérature : âge, origine ethnique, sexe, type de LAM (de novo ou secondaire), LAM avec modification myélodysplasiques, antécédent de syndrome myélodysplasique, taux de blastes au diagnostic, risque cytogénétique, ECOG.

**A noter que l'exhaustivité des facteurs de confusion ne peut être assurée (absence des marqueurs moléculaires, notamment FLT3 et NPM1). L'existence d'une confusion résiduelle ne peut donc pas être écartée.**

Compte tenu de cette limite méthodologique, la validité méthodologique de cette comparaison indirecte ne peut pas être assurée, et les résultats ne seront pas présentés.

## **07.2 Qualité de vie**

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude VIALE-A à l'aide de 2 questionnaires : QLQ-C30 et Cancer Fatigue SF 7a. Pour rappel, il s'agissait d'une étude en double-aveugle.

Ces deux critères secondaires ont été intégrés dans l'analyse hiérarchisée planifiée a priori, et ont été positionnés aux 2 dernières positions.

Du fait de la non-significativité du critère de survie globale chez les patients avec mutation FLT3, aucun test statistique formel n'a été réalisé sur ces deux critères.

Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats de qualité de vie.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues de l'étude VIALE-A

Les données de tolérance présentées sont celles rapportées lors de l'analyse du 04/01/2020.

A cette date, les durées médianes d'exposition ont été :

- Pour le groupe vénétoclax/placebo : 7,6 mois (min-max : 0-30,7) pour le vénétoclax (n=283) et 4,3 mois (min-max : 0,1-24,0) pour le placebo (n=144)
- Pour l'azacitidine : 7,0 mois (min-max : 0-30,5) dans le groupe vénétoclax (n=283) et 3,8 mois (min-max : 0,1-23,4) dans le groupe placebo (n=144)

#### ► Evénements indésirables

La totalité des patients ont présenté au moins 1 événement indésirable (EI) au cours de l'étude. Les EI les plus fréquents sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous.

**Tableau 4. Evénements indésirables les plus fréquents dans l'étude VIALE-A, au 04/01/2020**

Evénement indésirable	Placebo + azacitidine (n=144)	Vénétoclax + azacitidine (n=283)
Thrombopénie	58 (40%)	130 (46%)
Nausée	50 (35%)	124 (44%)
Constipation	56 (39%)	121 (43%)
Neutropénie	42 (29%)	119 (42%)
Neutropénie fébrile	27 (19%)	118 (42%)
Diarrhée	48 (33%)	117 (41%)
Vomissements	33 (23%)	84 (30%)
Hypokaliémie	41 (29%)	81 (29%)
Anémie	30 (21%)	78 (28%)
Perte d'appétit	25 (17%)	72 (25%)
Oedème périphérique	26 (18%)	69 (24%)
Pyrexie	32 (22%)	66 (23%)
Pneumonie	39 (27%)	65 (23%)
Fatigue	24 (17%)	59 (21%)
Leucopénie	20 (14%)	58 (21%)
Asthénie	12 (8%)	44 (16%)

Tous ces EI sont rapportés avec une fréquence plus importante dans le groupe vénétoclax + azacitidine, à l'exception de l'hypokaliémie et de la pneumonie.

La proportion de patients ayant présenté un EI de grade 3 a été supérieure dans le groupe vénétoclax + azacitidine : 93% versus 83%. La proportion de patients ayant présenté un EI de grade 4 a été supérieure dans le groupe vénétoclax + azacitidine : 79% versus 68%.

#### ► Evénements indésirables graves (EIG)

Au moins 1 EIG a été rapporté chez 80% des patients : 73% des patients du groupe placebo + azacitidine et 83% des patients du groupe vénétoclax + azacitidine.

Les EIG les plus fréquents sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 5. Evénements indésirables graves les plus fréquents dans l'étude VIALE-A, au 04/01/2020**

Événement indésirable	Placebo + azacitidine (n=144)	Vénétoclax + azacitidine (n=283)
Neutropénie fébrile	15 (10%)	84 (30%)
Pneumonie	32 (22%)	47 (17%)
Sepsis	12 (8%)	16 (6%)
Anémie	6 (4%)	14 (5%)
Neutropénie	3 (2%)	13 (5%)
Fibrillation auriculaire	2 (1%)	13 (5%)
Thrombopénie	2 (1%)	12 (4%)
Septicémie à Escherichia	2 (1%)	8 (3%)
Grippe	2 (1%)	8 (3%)
Infection pulmonaire	3 (2%)	8 (3%)
Pyrexie	3 (2%)	7 (3%)
Choc septique	1 (1%)	7 (3%)
Infection urinaire	3 (2%)	7 (3%)
Insuffisance cardiaque	3 (2%)	6 (2%)
Bactériémie à Escherichia	1 (1%)	6 (2%)
Insuffisance rénale aigüe	5 (4%)	5 (2%)

L'EIG le plus fréquent dans le groupe vénétoclax + azacitidine a été la neutropénie fébrile (30% versus 10% dans le groupe placebo). L'EIG le plus fréquent dans le groupe placebo + azacitidine a été la pneumonie (22% versus 17% dans le groupe vénétoclax).

La survenue d'un EI nécessitant une hospitalisation a été rapportée chez 81% des patients du groupe vénétoclax + azacitidine et 67% des patients du groupe placebo + azacitidine.

#### ► Arrêt de traitement

La proportion de patients ayant présenté un EI nécessitant l'arrêt définitif du vénétoclax/placebo a été de 24% pour le vénétoclax + azacitidine, et de 20% pour le placebo + azacitidine. Les plus fréquents ont été ceux du SOC (*System Organ Classes*) infections (9% dans le groupe vénétoclax + azacitidine, 7% dans le groupe placebo + azacitidine), affections hématologiques et du système lymphatique (4% dans chaque groupe), troubles généraux (3% dans chaque groupe) et tumeurs (2% dans chaque groupe). A noter une fréquence plus importante du SOC affections cardiaques dans le groupe vénétoclax + azacitidine (3% versus 1%).

La proportion de patients ayant eu un EI nécessitant l'arrêt définitif de l'azacitidine a été de 24% pour le groupe vénétoclax + azacitidine, et de 20% pour le groupe placebo + azacitidine. Les plus fréquents ont été ceux du SOC infections (9% dans le groupe vénétoclax + azacitidine, 7% dans le groupe placebo + azacitidine), affections hématologiques et du système lymphatique (4% dans chaque groupe), troubles généraux (3% dans chaque groupe) et tumeurs (2% dans chaque groupe). A noter une fréquence d'EI du SOC affections cardiaques de 2,5% dans le groupe vénétoclax + azacitidine et de 1,4% dans le groupe placebo + azacitidine.

#### ► Événements d'intérêts particuliers

**Syndrome de lyse tumorale** : un syndrome de lyse tumorale a été rapporté chez 3 patients (1%) du groupe vénétoclax + azacitidine (aucun dans le groupe placebo + azacitidine). Quatre patients (1%) du groupe vénétoclax + azacitidine et un patient (1%) du groupe placebo + azacitidine ont présenté les critères biologiques d'un syndrome de lyse tumoral, sans que le terme ne soit rapporté en tant que tel. A noter que 98 % des patients ont reçu un traitement préventif de ce syndrome.

**Neutropénie** : les neutropénies (neutropénie + diminution des neutrophiles + neutropénie fébrile + agranulocytose + infection neutropénique + sepsis neutropénique) ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe vénétoclax + azacitidine (71% versus 44%). Les neutropénies de grades  $\geq 3$  ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe vénétoclax + azacitidine (71% versus 43%).

**Infections** : les EI appartenant au SOC infections ont été plus nombreux dans le groupe vénétoclax + azacitidine (85% versus 68%). Les PTs (*preferred terms*) liés à la pneumonie ont été les plus

fréquents : 34% chez les patients du groupe vénétoclax + azacitidine versus 31%, ainsi que ceux liés au sepsis : 18% dans le groupe vénétoclax + azacitidine versus 14%. A noter qu'un traitement prophylactique des infections a été utilisé chez 83% des patients du groupe vénétoclax + azacitidine, et chez 81% des patients du groupe placebo + azacitidine.

**Tumeurs primitives secondaires** : une tumeur primitive secondaire a été rapportée chez 13 patients (3%) : 11 patients dans le groupe vénétoclax + azacitidine (4%) et 2 patients dans le groupe placebo + azacitidine (1%). Les tumeurs les plus fréquentes ont été le carcinome basocellulaire et carcinome épidermoïde de la peau : 3 patients (1%) et 2 patients (1%) du groupe vénétoclax + azacitidine et aucun dans le groupe placebo + azacitidine. Aucune autre localisation n'a été rapportée chez plus d'un patient.

#### ► Décès

Au 04/01/2020, 268 décès sont survenus dans la population de tolérance : 159 dans le groupe vénétoclax + azacitidine (56%) et 109 (76%) dans le groupe placebo + azacitidine.

La majorité des décès ont été attribués à la progression de la maladie (33%) : 27% dans le groupe vénétoclax + azacitidine et 45% dans le groupe placebo + azacitidine.

La proportion de patients ayant un EI aboutissant au décès a été de 23% dans le groupe vénétoclax + azacitidine et 20% dans le groupe placebo + azacitidine. Les EI les plus fréquents ont été la pneumonie (4% dans le groupe vénétoclax + azacitidine versus 2%), le sepsis (2% versus 4%) et l'arrêt cardiaque (1% dans les deux groupes), l'hémorragie intracrânienne (1% dans le groupe vénétoclax + azacitidine), l'insuffisance respiratoire (1% dans le groupe vénétoclax + azacitidine) et le choc septique (1% dans le groupe vénétoclax + azacitidine). Les EI aboutissant au décès considérés comme possiblement et raisonnablement lié au vénétoclax/placebo ont été de 4% dans le groupe vénétoclax + azacitidine, et de 1% dans le groupe placebo + azacitidine. Les EI aboutissant au décès considérés comme possiblement et raisonnablement lié à l'azacitidine ont été de 4% dans le groupe vénétoclax + azacitidine, et de 1% dans le groupe placebo + azacitidine.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de VENCLYXTO (vénétoclax) (version 6.1 de juin 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Syndrome de lyse tumorale - Neutropénie - Infection sévère
<b>Risques importants potentiels</b>	- Toxicité embryofœtale - Erreur médicamenteuse - Syndrome de Richter (uniquement pour les LLC) - Tumeur primitive secondaire - Toxicité chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère
<b>Informations manquantes</b>	- Tolérance en cas d'insuffisance rénale sévère - Tolérance à long terme (>12 mois)

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance du PSUR couvrant la période du 05/06/2019 au 04/12/2020.

Au cours de cette période :

- Deux signaux ont été évalués et clôturés : augmentation de la sévérité du syndrome de lyse tumoral dans la leucémie lymphoïde chronique (signal confirmé), et leuco-encéphalopathie multifocale progressive (signal réfuté).
- Le document de sécurité de référence (Core Data Sheet) a été modifié, notamment concernant l'évaluation du risque et la prévention du syndrome de lyse tumorale.

## 07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité VENCLYXTO (vénétoclax) dans son extension d'indication en association avec un agent hypométhylant, pour le traitement de la leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard, repose principalement sur les résultats d'une étude de phase III (étude VIALE-A).

Cette étude de supériorité, randomisée (2:1), en double aveugle, a comparé l'association vénétoclax + azacitidine, à l'association placebo + azacitidine, en 2 groupes parallèles.

Au total, 431 patients ont été randomisés : 286 dans le groupe vénétoclax + azacitidine et 145 dans le groupe placebo + azacitidine (population ITT). Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes. L'âge médian des patients était de 76 ans. Il s'agissait en majorité d'hommes (60%), recrutés en Europe (41%). La majorité des patients présentaient une LAM de novo (75%), un risque cytogénétique intermédiaire (63%), sans mutation IDH1/IDH2 (76%) ou FLT3 (84%). Le principal motif d'inéligibilité à la chimiothérapie d'induction était l'âge  $\geq$  75 ans (57%), suivi par le stade ECOG 2 ou 3 (34%). La majorité des patients ont nécessité une transfusion de globules rouges ou de plaquettes dans les 8 semaines précédentes (51%). Une fonction rénale altérée était présente chez 76% des patients à l'inclusion. Une fonction hépatique altérée était présente chez 24% des patients à l'inclusion.

Le vénétoclax 400 mg/placebo a été administré 1 fois par jour, par voie orale, de J1 à J28. L'azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup> a été administrée par voie sous-cutanée ou IV, de J1 à J7 (posologie de l'AMM).

### ► Efficacité

Les co-critères de jugement principaux ont été la survie globale (SG) et le taux de rémission complète composite (RC+RCi).

Lors de l'analyse intermédiaire 1, le comité de revue des données indépendant a recommandé la poursuite de l'étude, devant l'absence d'effet délétère pour le groupe vénétoclax + azacitidine (résultats détaillés non communiqués à la firme). Lors de l'analyse intermédiaire 2, le suivi médian était de 20,5 mois. La médiane de survie globale a été de 14,7 mois [IC95% : 11,9-18,7] dans le groupe vénétoclax + azacitidine et de 9,6 mois [IC95% : 7,4-12,7] dans le groupe placebo + azacitidine, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 5,1 mois en faveur du groupe vénétoclax + azacitidine, HR<sub>stratifié</sub>=0,66 [IC95% : 0,52-0,85], p<0,001 (inférieure au seuil prédéfini).

L'analyse principale du taux de RC+RCi a été effectuée après l'inclusion des 226 premiers patients, avec au moins 6 mois de suivi. Une rémission complète (RC+RCi) a été constatée chez 96 patients du groupe vénétoclax + azacitidine (65% [IC95% : 57-73]) et chez 20 patients du groupe placebo + azacitidine (25% [IC95% : 16-36]), p<0,001 (inférieure au seuil prédéfini). Une analyse descriptive, réalisée sur les données du 04/01/2020, a mis en évidence des résultats similaires.

Les critères de jugement secondaires ont été testés selon une procédure hiérarchisée prévue a priori, sur les données du 04/01/2020. A l'exception des 3 derniers critères (survie globale dans le sous-groupe de patients FLT3, qualité de vie QLQ-C30 et qualité de vie Cancer Fatigue SF 7a), tous les critères de jugement secondaires ont mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur du groupe vénétoclax + azacitidine. Parmi ces critères, le taux de rémission complète a été de 37% dans le groupe vénétoclax + azacitidine et de 18% dans le groupe placebo + azacitidine. A noter, parmi les critères de jugement exploratoires, l'analyse de la durée de RC+RCi, qui a suggéré une médiane de 17,5 mois dans le groupe vénétoclax + azacitidine et de 13,4 mois dans le groupe placebo + azacitidine.

Conformément au plan d'analyse statistique, aucun test statistique formel n'a été réalisé sur les deux critères de qualité de vie. Aucune conclusion formelle ne peut donc en être tirée.

## ► Tolérance

La fréquence des événements indésirables (EI) de grade 3 a été plus importante dans le groupe vénétoclax + azacitidine (93%) que dans le groupe placebo + azacitidine (83%). La fréquence des EI de grade 4 a été plus importante dans le groupe vénétoclax + azacitidine (79%) que dans le groupe placebo + azacitidine (68%).

L'incidence des EI graves (EIG) a été plus importante dans le groupe vénétoclax + azacitidine (83%) que dans le groupe placebo + azacitidine (73%).

La proportion de patients ayant présenté un EI nécessitant l'arrêt définitif du vénétoclax/placebo a été de 24% pour le vénétoclax + azacitidine, et de 20% pour le placebo + azacitidine. La proportion de patients ayant présenté un EI nécessitant l'arrêt définitif de l'azacitidine a été de 24% pour le groupe vénétoclax + azacitidine, et de 20% pour le groupe placebo + azacitidine.

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté chez 3 patients (1%) du groupe vénétoclax + azacitidine (aucun dans le groupe placebo), en notant que 98 % des patients avaient un traitement préventif de ce syndrome.

Une tumeur primitive secondaire a été rapportée chez 13 patients (3%) : 11 patients dans le groupe vénétoclax + azacitidine (4%) et 2 patients dans le groupe placebo + azacitidine (1%).

La proportion de patients ayant un EI aboutissant au décès a été de 23% dans le groupe vénétoclax + azacitidine et 20% dans le groupe placebo + azacitidine.

## ► Discussion

Au total, compte-tenu :

- des données disponibles, issues d'une étude de phase III randomisée en double aveugle, ayant démontré la supériorité de l'association vénétoclax + azacitidine, par rapport à l'association placebo + azacitidine, comparateur cliniquement pertinent, en termes de :
  - survie globale (co-critère de jugement principal) : médiane de 14,7 mois versus 9,6 mois (HR<sub>stratifié</sub>=0,66 [IC95% : 0,52-0,85], p<0,001 (inférieure au seuil prédéfini)), avec une estimation ponctuelle du gain absolu de 5,1 mois, cliniquement pertinente ;
  - taux de rémission complète composite (RC+RCi, 2<sup>ème</sup> co-critère de jugement principal) : 65% versus 25% (p<0,001 (inférieure au seuil prédéfini), après l'inclusion des 226 premiers patients, avec au moins 6 mois de suivi ;
  - taux de rémission complète (critère secondaire cliniquement pertinent) : 37% versus 18% ;
- de l'analyse exploratoire de la durée de rémission complète composite (RC+RCi) suggérant une médiane de 17,5 mois dans le groupe vénétoclax + azacitidine et de 13,4 mois dans le groupe placebo + azacitidine ;
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance du vénétoclax, en association à d'autres agents hypométhylants que l'azacitidine ;
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires de la qualité de vie ;
- du profil de toxicité de l'association vénétoclax + azacitidine, marqué par :
  - une fréquence plus importante des EI de grade 3, des EI de grade 4, des EIG et des EI nécessitant l'arrêt définitif du traitement ;
  - la survenue de cytopénies, d'infections, de fibrillations auriculaires et de syndromes de lyse tumorale ;
- de la transposabilité incertaine des résultats aux patients ayant un risque cytogénétique favorable et/ou ayant déjà reçu un agent hypométhylant (patients non inclus dans l'étude VIALE-A) ;

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'azacitidine sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

**Il n'est pas attendu d'impact de VENCLYXTO (vénétoclax) en association à un agent hypométhylant autre que l'azacitidine.**

**En conséquence, VENCLYXTO (vénétoclax) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.**

## 07.5 Programme d'études

### 7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude M19-063 (VIALE-T)	Etude de phase III, randomisée, en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité du vénétoclax en association avec l'azacitidine après une greffe de cellules souches allogéniques chez des patients ayant une LAM	
Etude M19-708 (VIALE-M)	Etude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique évaluant le vénétoclax en association avec l'azacitidine vs. les meilleurs soins de support comme traitement d'entretien chez des patients atteints de LAM en première rémission après une chimiothérapie conventionnelle	

### 7.5.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Myélome multiple		
CANOVA NCT03539744	Phase 3 study: venetoclax plus dexamethasone (VenDex) vs pomalidomide plus dexamethasone (PomDex) in t(11;14) positive relapsed or refractory multiple myeloma	Q1-Q2 2022
Myélodysplasie de haut risque		
VERONA NCT04401748	Randomized, double-blind, phase 3 study evaluating safety and efficacy of venetoclax in combination with azacitidine in newly diagnosed high-risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS)	2025

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints de LAM vise l'obtention d'une rémission complète par l'intermédiaire d'un traitement d'induction (afin de restaurer une fonction médullaire et ainsi limiter le risque d'infection et/ou saignement pouvant mettre en jeu le pronostic vital), puis à limiter le risque et le délai de la rechute par un traitement de consolidation. La nature de ces traitements est fondée sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive et à une éventuelle greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. La prise en charge thérapeutique est ainsi déterminée par la mise en balance des objectifs et des risques encourus, dépendant eux-mêmes des caractéristiques du patient (état général, âge, comorbidités), de la maladie (groupe de risque cytogénétique, ligne de traitement) et de la disponibilité d'un donneur.

Chez les sujets non-éligibles à une chimiothérapie d'induction, l'utilisation d'agents hypométhylants (azacitidine et decitabine) ou de cytarabine à faible dose est recommandée

### **Place de VENCLYXTO (vénétoclax) dans la stratégie thérapeutique :**

**Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent par rapport à l'azacitidine en monothérapie en termes de survie globale, la Commission de la Transparence considère que VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'azacitidine est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée, non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.**

**Compte tenu de l'absence de données comparatives directes et des limites méthodologiques des données de comparaisons indirectes, la place de l'association vénétoclax + azacitidine vis-à-vis de la cytarabine à faible dose ne peut être déterminée.**

**En l'absence de données, l'association de VENCLYXTO (vénétoclax) à un agent hypométhylant autre que l'azacitidine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 09.1 Service Médical Rendu

► La leucémie aiguë myéloïde (LAM), en particulier chez les patients non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard, est une maladie grave qui engage le pronostic vital à court terme.

► La spécialité VENCLYXTO (vénétoclax) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'azacitidine, est important pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard

► Il existe des alternatives médicamenteuses représentées par les agents hypométhylants (azacitidine et decitabine) ou la cytarabine à faible dose.

► VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'azacitidine est un traitement de première ligne chez les patients adultes atteints d'une la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée, non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée par VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'azacitidine, au besoin médical partiellement couvert,
  - o avec un impact sur la morbi-mortalité en raison de la démonstration de sa supériorité par rapport à l'azacitidine seule, sur la survie globale,
  - o mais sans impact démontré sur la qualité de vie (interruption de l'analyse hiérarchisée en amont des critères de qualité de vie, ne permettant pas de considérer ces résultats),
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

VENCLYXTO (vénétoclax) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VENCLYXTO (vénétoclax) est :**

- important en association à l'azacitidine pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard ;
- insuffisant en association à un agent hypométhylant autre que l'azacitidine pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en association à l'azacitidine pour le traitement de la leucémie**

**aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard » et aux posologies de l'AMM.**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en association à un agent hypométhylant autre que l'azacitidine.

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

## **09.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

► **En association à l'azacitidine :**

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de VENCLYXTO (vénétoclax) par rapport au placebo, chacun en association à l'azacitidine, dans une étude randomisée en double aveugle, en termes de survie globale (co-critère de jugement principal) avec un gain absolu de 5,1 mois (considéré comme cliniquement pertinent), HR=0,66 [IC95% : 0,52-0,85] et en termes de taux de rémission complète composite selon l'investigateur (co-critère de jugement principal) : 65% versus 25%;
- de la démonstration de la supériorité de VENCLYXTO (vénétoclax) par rapport au placebo, chacun en association à l'azacitidine, dans une étude randomisée en double aveugle, sur des critères secondaires hiérarchisés d'intérêt clinique dans cette indication (restauration de l'hématopoïèse) : rémission complète et indépendance transfusionnelle ;
- du besoin à disposer de traitement améliorant la survie globale et la qualité de vie chez ces patients ;

et malgré :

- le profil de tolérance de VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'azacitidine, marqué par une myélotoxicité avec notamment la survenue de neutropénie fébrile et d'infection graves ;
- l'absence d'impact démontrée sur la qualité de vie, l'analyse hiérarchisée ayant été interrompue en amont de celle de ce critère ce qui ne permet pas de considérer ces résultats ;

la Commission considère que VENCLYXTO (vénétoclax) en association à l'azacitidine, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'azacitidine en monothérapie, dans le traitement des sujets adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde nouvellement diagnostiquée et non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

► **En association à un agent hypométhylant autre que l'azacitidine**

Sans objet.

## **09.3 Population cible**

La population cible de VENCLYXTO (vénétoclax), en association à l'azacitidine correspond aux patients adultes atteints d'une leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive.

En 2018, le nombre de nouveaux cas de LAM en France a été estimé à 3 428<sup>13</sup>.

---

<sup>13</sup> INCa – Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989 – 2018 : leucémies aiguës myéloïdes. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Hemopathies-malignes> (consulté le 22/01/2021)

Dans une analyse descriptive de tous les patients adultes atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée et suivie au CHU de Toulouse, entre 2007 et 2019, environ 55% n'ont pas été traités par chimiothérapie intensive en 1<sup>ère</sup> ligne. En considérant que cette proportion est similaire en France, le nombre de patients non éligibles à une chimiothérapie intensive est estimée à environ 1 886 patients par an.

**Ainsi, la population cible est estimée à environ 1 886 patients par an.**

## 010 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 15 juin 2021 Date d'examen et d'adoption : 30 juin 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>VENCLYXTO 10 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 14 (CIP : 34009 300 778 5 6) <u>VENCLYXTO 50 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 7 (CIP : 34009 300 778 8 7) <u>VENCLYXTO 100 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 7 (CIP : 34009 300 778 9 4) Boite de 14 (CIP : 34009 300 779 0 0) Boite de 112 (CIP : 34009 300 779 1 7)
<b>Demandeur</b>	AbbVie
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure d'octroi) : 05 décembre 2016 (procédure centralisée) Extension d'indication (leucémie lymphoïde chronique, rituximab) : 29 octobre 2018 Extension d'indication (leucémie lymphoïde chronique, obinutuzumab) : 12 mars 2020 Extension d'indication (leucémie aigüe myéloïde, agent hypotméthylant) : 19 mai 2021 AMM associée à un PGR
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I ATU de cohorte : octroyée le 17 septembre 2020 Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
<b>Code ATC</b>	L01XX52

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire