



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 NOVEMBRE 2021

azacitidine

ONUREG 200 mg, comprimés pelliculés

ONUREG 300 mg, comprimés pelliculés

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement d'entretien chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à l'abstention thérapeutique avec surveillance.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Pour les patients ayant obtenu une RC/RCi et n'étant pas éligibles à une GCSH, un traitement d'entretien peut être envisagé. Cette approche vise à retarder la rechute et à prolonger la durée de rémission et la survie particulièrement chez les patients à risque intermédiaire ou élevé.

La midostaurine (RYDAPT) est indiquée dans le traitement de la LAM avec une indication restreinte aux patients ayant une LAM avec mutation du gène *FLT3* en association avec une chimiothérapie standard d'induction et une chimiothérapie de consolidation suivie, d'un traitement d'entretien par RYDAPT (midostaurine) en monothérapie en l'absence de GCSH. Cette mutation de *FLT3* concerne environ 30 % des cas de LAM.

La Commission de la Transparence a néanmoins souligné dans son avis du 13/06/2018 relatif à RYDAPT (midostaurine), l'impossibilité de distinguer l'apport spécifique du traitement d'entretien par RYDAPT (midostaurine) chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe en l'absence de randomisation avant l'instauration du traitement d'entretien, au regard du schéma de l'étude pivot RATIFY.

La stratégie actuelle dans le traitement d'entretien de la LAM consiste en une surveillance clinique et biologique.

Place d'ONUREG (azacitidine) dans la stratégie thérapeutique :

ONUREG (azacitidine) est un traitement d'entretien de la LAM chez les patients adultes ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Sa supériorité a été établie versus placebo en termes de survie globale et de survie sans rechute sur un suivi médian de 41,2 mois.

Chez les patients ayant une mutation *FLT3*, en l'absence de données comparatives et compte-tenu de l'impossibilité de distinguer l'apport spécifique d'un traitement d'entretien par RYDAPT (midostaurine) chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe (cf avis du 13/06/2018 concernant RYDAPT), la place d'ONUREG (azacitidine) par rapport à RYDAPT (midostaurine) ne peut pas être déterminée.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« Traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). »
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité d'ONUREG (azacitidine) <i>versus</i> placebo en termes de survie globale, critère de jugement principal avec un gain absolu de 9,9 mois (HR = 0,69 ; IC_{95%} = [0,55 ; 0,86], p = 0,0009), - de la démonstration de la supériorité d'ONUREG (azacitidine) <i>versus</i> placebo en termes de survie sans rechute (critère de jugement secondaire hiérarchisé avec un gain absolu de 5,3 mois (HR=0,65 ; IC_{95%} = [0,52 ; 0,81], p = 0,0001), - du profil de tolérance d'ONUREG (azacitidine) jugé acceptable mais marqué par la survenue d'évènements indésirables notamment hématologiques et gastro-intestinaux, - du besoin médical non couvert en traitement d'entretien de la LAM, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de données robustes de qualité de vie en comparaison à l'abstention thérapeutique avec surveillance, notamment l'absence d'éléments permettant d'étayer son maintien chez les patients traités au long cours par ONUREG (azacitidine) au regard de son profil de tolérance, <p>la Commission considère qu'ONUREG (azacitidine) en traitement d'entretien apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'abstention thérapeutique avec surveillance, chez les patients adultes ayant une LAM en RC ou RCi après une thérapie intensive et qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p>
ISP	ONUREG (azacitidine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Pour les patients ayant obtenu une RC/RCi et n'étant pas éligibles à une GCSH, un traitement d'entretien peut être envisagé. Cette approche vise à retarder la rechute et à prolonger la durée de rémission et la survie particulièrement chez les patients à risque intermédiaire ou élevé.</p> <p>La midostaurine (RYDAPT) est indiqué dans le traitement de la LAM avec une indication restreinte aux patients ayant une LAM avec mutation du gène <i>FLT3</i> en association avec une chimiothérapie standard d'induction et une chimiothérapie de consolidation suivie d'un traitement d'entretien par RYDAPT (midostaurine) en monothérapie en l'absence de GCSH. Cette mutation de <i>FLT3</i> concerne environ 30 % des cas de LAM.</p> <p>La Commission de la Transparence a néanmoins souligné dans son avis du 13/06/2018 relatif à RYDAPT (midostaurine), l'impossibilité de distinguer l'apport spécifique du traitement d'entretien par RYDAPT (midostaurine) chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe en l'absence de randomisation avant l'instauration du traitement d'entretien, au regard du schéma de l'étude pivot RATIFY.</p> <p>La stratégie actuelle dans le traitement d'entretien de la LAM consiste en une surveillance clinique et biologique.</p> <p><u>Place d'ONUREG (azacitidine) dans la stratégie thérapeutique :</u> ONUREG (azacitidine) est un traitement d'entretien de la LAM chez les patients adultes ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Sa supériorité a été</p>

	<p>établie versus placebo en termes de survie globale et de survie sans rechute sur un suivi médian de 41,2 mois.</p> <p>Chez les patients ayant une mutation <i>FLT3</i>, en l'absence de données comparatives et compte-tenu de l'impossibilité de distinguer l'apport spécifique d'un traitement d'entretien par RYDAPT (midostaurine) chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe (cf avis du 13/06/2018 concernant RYDAPT), la place d'ONUREG (azacitidine) par rapport à RYDAPT (midostaurine) ne peut pas être déterminée.</p>
Population cible	La population cible d'ONUREG (azacitidine) est estimée entre 620 à 990 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité ONUREG (azacitidine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ».

ONUREG (azacitidine) est la forme orale de l'azacitidine, un analogue nucléosidique de la cytidine, disposant d'une activité antileucémique liée à son action d'inhibiteur de l'ADN/ARN méthyltransférase et de modificateur épigénétique.

ONUREG (azacitidine) a fait l'objet d'ATU nominatives (ATUn) depuis le 29 janvier 2021 dans le traitement d'entretien de la LAM, puis d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte, depuis le 19 mars 2021, dans une indication similaire à celle de l'AMM actuelle. Depuis le 23 septembre 2021, ONUREG (azacitidine) bénéficie d'une autorisation d'accès précoce dans l'indication de l'AMM.

L'azacitidine par voie injectable (VIDAZA) dispose d'une AMM depuis le 17 décembre 2008 dans « le traitement des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentant :

- un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'index pronostique international (International Prognostic Scoring System, IPSS),
- une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif,
- une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). »

Dans son avis du 29 avril 2009¹, la Commission a octroyé à VIDAZA (azacitidine) un service médical rendu (SMR) important dans ces indications et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle des patients adultes non éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et atteints d'un syndrome myélodysplasique de risque intermédiaire-2 ou élevé (IPSS), d'une leucémie myélomonocytaire chronique avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif ou d'une leucémie aiguë myéloblastique avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples (OMS).

Depuis le 29 juin 2016, VIDAZA (azacitidine) dispose d'une extension d'indication dans « le traitement des patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et présentant une LAM avec > 30 % de blastes médullaires selon la classification de l'OMS ». Dans son avis du 21 juin 2017, la Commission a octroyé à VIDAZA (azacitidine) un service médical rendu insuffisant dans cette extension d'indication².

02 INDICATION

« ONUREG (azacitidine) est indiqué pour le traitement de maintenance chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) »

¹ HAS. Avis CT du 29/04/2009 – VIDAZA (azacitidine). Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-05/vidaza_-_ct-6362.pdf

² HAS. Avis CT du 21/06/2017 – VIDAZA (azacitidine). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15700_VIDAZA_PIC_EI_LAM_Avis3_CT15700.pdf

03 POSOLOGIE

« [...] Les patients doivent recevoir une prémédication par des antiémétiques 30 minutes avant la prise de chaque dose d'ONUREG pendant les deux premiers cycles. Si le patient n'a pas présenté de nausées et vomissements, la prophylaxie antiémétique peut être arrêtée après le deuxième cycle (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie

La dose recommandée est de 300 mg d'azacitidine par voie orale une fois par jour. Chaque cycle répété consiste en une période de traitement de 14 jours suivie d'une période sans traitement de 14 jours (cycle de traitement de 28 jours).

Le traitement par ONUREG doit être poursuivi jusqu'à ce que le taux de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse soit $\leq 15\%$ ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable (voir les recommandations pour les modifications du schéma posologique en cas de rechute de la maladie). [...] »

04 BESOIN MEDICAL

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) représentent environ 25 % des leucémies de l'adulte². 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 lymphoïdes³.

Les LAM sont des maladies rares dont l'incidence en Europe est estimée entre 5 et 8 cas pour 100 000 personnes adultes⁴. Cette incidence augmente avec l'âge, l'âge médian au diagnostic étant de 71 ans⁵. En France, l'incidence de la LAM a été estimée à 3 428 nouveaux cas en 2018⁶.

Le tableau clinique de la LAM résulte de l'accumulation des blastes dans la moelle osseuse (cytopénies), dans le sang (hyperleucocytose) et, dans certains cas, dans d'autres tissus. Les symptômes sont généralement non spécifiques et incluent notamment fatigue, malaise, pâleur, hémorragies, infections, fièvre⁷. Certaines de ces manifestations, telles que l'accumulation rapide de blastes dans la circulation (leucostase pulmonaire ou cérébrale)^{8,9}, les hémorragies ou infections graves, peuvent engager le pronostic vital à court terme¹⁰. On distingue d'autre part des symptômes spécifiques du syndrome tumoral liés aux atteintes extramédullaires (sang, vaisseaux, peau, système nerveux central...)¹⁰.

La LAM est un cancer agressif engageant le pronostic vital, avec un taux de survie à 5 ans de 19 %⁵. Ce taux de survie à 5 ans est corrélé à l'âge : il est de 3 à 8 % chez les patients de plus de 60 ans et de plus de 50 % chez les moins de 60 ans⁵.

³ Swerdlow SH et al. WHO Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edition. IARC, Lyon 2017.

⁴ Leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte (LAM). SFH 2009

⁵ HAS. Avis CT du 13/06/2018 – RYDAPT (midostaurine). Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT16582_RYDAPT_LAM_PIC_INS_Avis3%20CT16582.pdf

⁶ InVERSUS. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaineentre-1990-et-2018>

⁷ American Cancer Society (2018) Signs and symptoms of acute myeloid leukemia (AML).

⁸ De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. Blood Cancer J. 2016 Jul 1;6(7):e441

⁹ Sekeres MA, Keng M. Acute myeloid leukemia. Cleveland Clinic Center for Continuing Education. 2014

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Avis du 24/06/2020 évaluant XOSPATA dans le traitement des adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde en rechute ou réfractaire avec une mutation du gène *FLT3*.

Selon les recommandations^{11,12,13} la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LAM vise tout d'abord à 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) et ensuite à limiter le risque et le délai de la rechute par un traitement de consolidation. La nature de ces traitements est fondée sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive et à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La prise en charge thérapeutique est ainsi déterminée par la mise en balance des objectifs et des risques encourus, dépendant eux-mêmes des caractéristiques du patient (état général, âge, comorbidités), de la maladie (groupe de risque cytogénétique et moléculaire, ligne de traitement) et de la disponibilité d'un donneur.

Malgré l'obtention d'une rémission complète au décours d'un traitement par chimiothérapie intensive, la survenue d'une rechute est un évènement médical extrêmement défavorable (avec une médiane de survie après rechute de quelques mois selon avis d'expert) et fréquent, notamment dans les formes de LAM du groupe génétique non favorable et chez les sujets les plus âgés.

La midostaurine (RYDAPT) a obtenu une AMM le 18/09/2017 dans le traitement de la LAM avec une indication uniquement chez les patients ayant une LAM **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 (midostaurine) en monothérapie en l'absence de GCSH. Cette mutation de *FLT3* concerne environ 30 % des cas de LAM⁵. La Commission de la Transparence a néanmoins souligné dans son avis du 13 juin 2018⁵ relatif à RYDAPT (midostaurine), l'impossibilité de distinguer l'apport spécifique d'un traitement d'entretien par RYDAPT (midostaurine) chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe en l'absence de randomisation avant l'instauration du traitement d'entretien, au regard du schéma de l'étude pivot RATIFY. Cette étude a inclus des patients âgés de moins de 60 ans. A noter que dans l'étude QUAZAR AML-001 décrite dans le présent avis (cf. 07.1 Efficacité), la supériorité d'ONUREG (azacitidine) a été démontrée par rapport au placebo chez des patients âgés de plus de 55 ans en RC/RCi après chimiothérapie intensive.

PURINETHOL (mercaptopurine) et CEPLENE (dichlorhydrate d'histamine), bien que disposant d'une AMM dans le traitement d'entretien de la LAM, ne sont pas utilisés en pratique en France.

Les recommandations de l'ELN (2017)¹¹ ne préconisent pas de traitement d'entretien de la LAM, faute de preuves robustes.

La stratégie actuelle dans le traitement d'entretien de la LAM consiste en une surveillance clinique et biologique.

Il existe donc un besoin médical non couvert de disposer de traitements efficaces et bien tolérés pour prolonger la survie des patients qui ne sont pas candidats à une GSCH après la chimiothérapie intensive, et améliorer leur qualité de vie.

¹¹ Döhner et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations From an International Expert Panel. *Blood*. 2016; 129 (4) : 424-447.

¹² NCCN Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guidelines. Version 3. 2019

¹³ Heuser M. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'ONUREG (azacitidine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement d'entretien de la LAM chez les patients adultes ayant obtenu une RC ou une RCi après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
RYDAPT (midostaurine) Novartis	Non	RYDAPT est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène <i>FLT3</i> , 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.	13/06/2018 (inscription)	Important	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité d'une stratégie thérapeutique comprenant 3 phases de traitement à base de midostaurine par rapport à une stratégie thérapeutique sans, sur la survie globale avec une réduction du risque de décès de 23%, - des incertitudes qui persistent sur la quantité d'effet apportée spécifiquement par RYDAPT dans la mesure où les patients ont pu recevoir une allogreffe de CSH dans les deux groupes de traitement, - de l'impossibilité de déterminer de façon robuste l'impact d'une stratégie avec RYDAPT par rapport à une stratégie sans RYDAPT sur la proportion de patients conduit à la greffe de CSH (seul traitement curatif), au regard du schéma de l'étude, - de l'impossibilité de distinguer l'apport d'un traitement d'entretien avec ce médicament chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe en l'absence de randomisation avant l'instauration du traitement d'entretien, - du problème de transposabilité des résultats à la pratique clinique dans la mesure où aucun patient âgé de plus de 60 ans n'a été inclus dans l'essai, - de l'absence de recueil de donnée de qualité de vie, la Commission considère que RYDAPT en association à la chimiothérapie durant les phases d'induction et de consolidation puis administré en monothérapie comme traitement d'entretien apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à cette même chimiothérapie administrée seule et sans phase d'entretien.

Par ailleurs, deux médicaments, PURINETHOL (mercaptopurine) et CEPLNE (dichlorhydrate d'histamine), disposent d'une indication remboursée en France dans le traitement d'entretien de la LAM^{14,15}. En revanche, ils ne sont pas préconisés dans les recommandations internationales^{11,12,13} et ne sont pas utilisés en pratique en France dans cette indication. Ils ne sont donc pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

A ce stade de la maladie, la surveillance médicale est une stratégie recommandée¹¹ et actuellement privilégiée dans la pratique clinique française.

► Conclusion

Dans l'entièreté de l'indication d'AMM, le comparateur cliniquement pertinent d'ONUREG (azacitidine) réside dans la surveillance médicale. Dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM d'ONUREG (azacitidine), à savoir chez les patients en rémission complète ayant une mutation du gène *FLT3* au diagnostic et à condition qu'ils aient reçu au préalable une chimiothérapie standard d'induction et de consolidation en association à RYDAPT (midostaurine), RYDAPT (midostaurine) est un comparateur cliniquement pertinent d'ONUREG (azacitidine).

¹⁴ HAS. Avis CT du 06/07/2016 – PURINETHOL (mercaptopurine). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14544_PURINETHOL_PIS_RI_Avis2_CT8911&14544.pdf

¹⁵ HAS. Avis CT du 01/12/2010 – CEPLNE (dichlorhydrate d'histamine). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/ceplene_-_ct-8468.pdf

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité ONUREG (azacitidine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 1^{er} septembre 2020 dans l'indication: "ONUREG is a nucleoside metabolic inhibitor indicated for continued treatment of adult patients with acute myeloid leukemia who achieved first complete remission (CR) or complete remission with incomplete blood count recovery (CRi) following intensive induction chemotherapy and are not able to complete intensive curative therapy".

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ONUREG (azacitidine) repose principalement sur l'étude **QUAZAR AML-001**, étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'azacitidine orale par rapport au placebo dans le traitement d'entretien de 472 patients adultes atteints d'une LAM, qui ont obtenu une première rémission complète (RC) ou en rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une chimiothérapie d'induction intensive avec ou sans traitement de consolidation et non candidats à une GSCH.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude QUAZAR AML-001

Référence	Etude QUAZAR AML-001 ¹⁶
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01757535
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'azacitidine orale par rapport au placebo dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'une LAM qui ont obtenu une première rémission complète (RC) ou en rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une chimiothérapie d'induction intensive avec ou sans traitement de consolidation et non candidats à une GSCH.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée <i>versus</i> placebo, randomisée, en double aveugle.

¹⁶ Roboz GJ, Montesinos P, Selleslag D, Wei A, Jang JH, Falantes J, Voso MT, Sayar H, Porkka K, Marlton P, Almeida A, Mohan S, Ravandi F, Garcia-Manero G, Skikne B, Kantarjian H. Design of the randomized, Phase III, QUAZAR AML Maintenance trial of CC-486 (oral azacitidine) maintenance therapy in acute myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2016 Feb;12(3):293-302. doi: 10.2217/fon.15.326. Epub 2016 Jan 19.

	<p>La randomisation était stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'âge (55 à 64 ans versus ≥ 65 ans), - les antécédents de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myélomonocytaire chronique (oui versus non), - le niveau de risque cytogénétique (intermédiaire/élevé), - les antécédents de traitement de consolidation post chimiothérapie d'induction (oui versus non).
Date et durée de l'étude	<p>Dates de recrutement (1^{ère} patient inclus - dernier patient inclus) : 10/05/2013 – étude en cours. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15/07/2019</p> <p>Etude conduite dans 147 centres et 23 pays (dont 7 centres en France ayant inclus 13 patients).</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients âgés de 55 ans ou plus, - LAM nouvellement diagnostiquée et confirmée histologiquement de novo ou secondaire à une maladie myélodysplasique antérieure ou à une leucémie myélomonocytaire chronique, - antécédent de chimiothérapie d'induction intensive avec ou sans traitement de consolidation, - obtention d'une RC¹⁷ ou une RCi¹⁸ dans les 4 mois (± 7 jours) avant la randomisation, - ECOG de 0, 1, 2 ou 3, - fonction adéquate de la moelle osseuse : nombre absolu de neutrophile $\geq 0,5 \times 10^9/L$ et les plaquettes $\geq 20 \times 10^9/L$, - fonction hépatique adéquate : bilirubine sérique $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN), ASAT et ALAT $\leq 2,5$ fois la LSN, créatinine sérique $\leq 2,5$ fois la LSN.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent de greffe de moelle osseuse ou de greffe de cellules souches ; - obtention de la RC/RCi après un traitement avec des agents hypométhylants (AHM) ; - patient avec antécédent de SMD traité par AHM et ayant développé une LAM dans les 4 mois suivant l'arrêt du traitement ; - atteinte du système nerveux central confirmée ; - patients candidats pour une greffe de moelle osseuse allogénique ou une greffe de cellules souches allogénique lors de la phase de pré-randomisation ; - angor instable, arythmie cardiaque importante, ou insuffisance cardiaque congestive de classe 3 ou 4, selon la classification NYHA (New York Heart Association) ; - infection systémique fongique, bactérienne ou virale non contrôlée (définie par la présence de signes / symptômes liés à l'infection sans amélioration malgré un traitement antibiotique approprié ou un autre traitement) ;

¹⁷ Une rémission complète (RC) était définie comme : avoir moins de 5% de blastes dans la moelle osseuse, une absence de blaste contenant un corps d'Auer, une absence d'atteinte extra-médullaire, une indépendance vis-à-vis des transfusions sanguines, des neutrophiles $> 1,0 \times 10^9/L$ et des plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$.

¹⁸ A la différence de la RC, une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) était définie avec des neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$ ou des plaquettes $< 100 \times 10^9/L$.

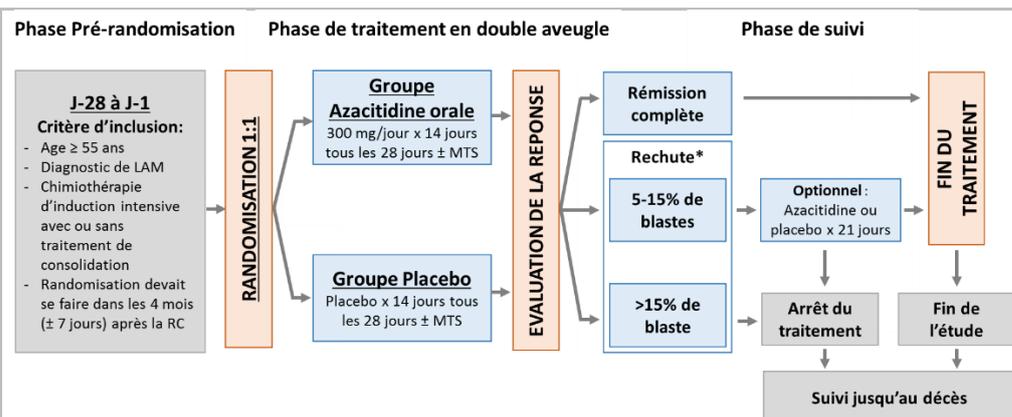


Figure 1 : Schéma de l'étude QUAZAR AML-001

LAM : leucémie aiguë myéloïde ; RC = rémission complète ; RCi : rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine ; MTS : meilleur traitement de support.

* Les sujets présentant une rechute de LAM ($\geq 5\%$ et $\leq 15\%$ de blastes dans la moelle osseuse) pouvaient poursuivre le traitement avec un schéma posologique prolongé jusqu'à 300 mg d'azacitidine orale une fois par jour pendant 21 jours. Lorsque le taux de blastes médullaires atteignait $> 15\%$, le traitement était interrompu.

Schéma de l'étude

L'étude comprenait 3 phases :

- une phase de pré-randomisation pouvant durer de 1 à 28 jours ;
- une phase de traitement en double aveugle au cours de laquelle les patients étaient randomisés 1 : 1 pour recevoir 300 mg d'azacitidine orale ou le placebo pendant les 14 premiers jours d'un cycle de 28 jours. L'évaluation de la réponse en termes de RC/RCi était réalisée aux cycles 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36 ainsi qu'à la visite d'arrêt du traitement ;
- une phase d'extension avec levée de l'aveugle.

Les patients ayant arrêté le traitement à l'étude ont effectué une visite de suivi, dans un délai de 28 jours après la dernière dose du traitement ou jusqu'à la dernière visite de l'étude.

Un suivi de la survie a été effectué tous les mois pendant la première année, puis tous les 3 mois jusqu'au décès, le retrait du consentement, la fin de l'étude ou jusqu'à ce que le patient soit perdu de vue.

Les patients ont été randomisées (1 : 1) pour recevoir :

Groupe azacitidine orale :

- azacitidine, 300 mg, voie orale, une fois par jour pendant 14 jours sur des cycles de 28 jours.

Groupe contrôle (placebo) :

- placebo, voie orale, une fois par jour pendant 14 jours sur des cycles de 28 jours.

Traitements étudiés

En cas de toxicité liée au traitement, une réduction de la dose quotidienne de 300 mg à 200 mg était permise et en cas de persistance de la toxicité, le schéma posologique pouvait être modifié pour passer de 14 jours à 7 jours (21 jours à 14 jours pour les patients dont le schéma posologique a été prolongé en raison de la progression de la maladie).

En cas de signes de rechute de la LAM avec $\geq 5\%$ de blastes dans le sang périphérique ou dans la moelle osseuse et $< 15\%$ dans le sang ou dans la moelle osseuse au cours du suivi, des modifications du traitement étaient également autorisées¹⁹.

¹⁹ Pour les patients traités par azacitidine orale 300 mg ou placebo pendant 14 jours : augmentation de la fréquence d'administration de 14 jours à 21 jours ; pour les patients traités par azacitidine orale 200 mg ou placebo pendant 14 jours : augmentation de la fréquence d'administration de 14 jours à 21 jours, puis augmentation de la dose quotidienne à 300 mg d'azacitidine orale ou placebo ; pour les patients traités par azacitidine orale 200 mg ou placebo pendant 7 jours : augmentation de la fréquence d'administration de 7 jours à 14 jours, puis augmentation de la dose quotidienne à 300 mg d'azacitidine orale ou placebo.

	<p><u>Traitements concomitants</u> :</p> <p>Les traitements de support (MTS) pouvaient être utilisés en association au traitement de l'étude, si nécessaire. Les MTS comprenaient, mais sans s'y limiter, les transfusions de globules rouges et de plaquettes, l'utilisation d'un agent stimulant de l'érythropoïèse, les traitements antibiotiques, antiviraux ou antifongiques, le soutien nutritionnel et les G-CSF pour les patients neutropéniques.</p>
Critère de jugement principal	<p>Survie globale (SG) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).</p> <p>La survie était évaluée en continu tant que le patient recevait le traitement de l'étude, ensuite tous les mois la première année suivant l'arrêt du traitement, puis tous les 3 mois jusqu'au décès, retrait du consentement, fin de l'étude ou jusqu'à ce que le patient soit perdu de vue (Population ITT).</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critère de jugement hiérarchisé</u> :</p> <p>Survie sans rechute (SSR), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une rechute de la maladie ou du décès du patient (toutes causes confondues) (Population ITT).</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires (non hiérarchisés)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qualité de vie (évaluée sur les échelles FACIT²⁰ et EQ-5D-3L²¹). - délai avant la rechute - délai avant l'arrêt du traitement
Taille de l'échantillon	<p>La détermination du nombre de sujets a été basée sur le critère de jugement principal la survie globale (SG).</p> <p>Afin de mettre en évidence une amélioration de 43 % entre les deux groupes de traitement, la médiane de SG attendue dans le groupe placebo étant de 16 mois^{22,23} et celle dans le groupe traité de 22,9 mois, avec une puissance de 90 % (HR moyen de 0,70) et un risque alpha unilatéral de 0,025, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 460 patients (230 patients par groupe de traitement) pour permettre l'observation d'environ 330 décès (avec une durée d'étude de 60 mois et un taux d'abandon de 5 %).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal : survie globale</u></p> <p>L'effet de l'azacitidine par rapport au placebo a été évalué par test de log-rank stratifié, $\alpha = 0,05$ (bilatéral).</p> <p>Un modèle de Cox stratifié a été utilisé afin d'estimer le HR et son IC_{95%}.</p> <p>La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour tracer les courbes de SG et pour estimer la médiane de SG et les probabilités de survie à 1 an et 2 ans</p> <p><u>Analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie sans rechute</u></p> <p>Le critère de SSR était testé statistiquement uniquement si la supériorité avait été démontrée sur le critère de jugement primaire de SG avec un α bilatéral de 0,05. La SSR a été analysée de la même façon que la survie globale sur la population ITT.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT (Intent-To-Treat), définie comme l'ensemble des patients randomisés qu'ils aient reçu le traitement de l'étude ou non.</p>

²⁰ Le score FACIT- échelle fatigue est composé de 13 items permettant aux patients d'évaluer leur fatigue ainsi que son impact sur leurs activités quotidiennes sur une échelle de 0 à 52 ; les scores les plus élevés, correspondant à une faible fatigue. Pour ce score, une variation était considérée comme cliniquement pertinente (DMI, Différence Minimale Importante) si le score variait d'au moins 3 points par rapport à l'initiation

²¹ Le questionnaire validé EQ-5D-3L, intégrant l'échelle visuelle analogique (EQ-5D-VAS, Visual Analogue Scale) permet l'auto-évaluation par le patient de son état de santé général. Il intègre 5 dimensions, comprenant mobilité, soins personnels, activités quotidiennes, douleur/gêne et angoisse/dépression.

²² Baer MR, George SL, Sanford BL, Mrózek K, Kolitz JE, Moore JO, et al. Escalation of daunorubicin and addition of etoposide in the ADE regimen in acute myeloid leukemia patients aged 60 years and older: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. *Leukemia* 2011;25:800-807

²³ Baer MR, George SL, Sanford BL, Stone RM, Marcucci G, Mayer RJ, et al: Treatment of older patients with de novo acute myeloid leukemia (AML) with one or more postremission chemotherapy courses: Analysis of four CALGB studies. *J. Clin. Oncol.*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 28, No 15 suppl (May 20 Supplement), 2010:6531

Résultats :

► Effectifs

Au total, 472 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) : 238 dans le groupe azacitidine orale et 234 dans le groupe placebo (cf. Tableau 1). A la date de l'analyse principale (15 juillet 2019), la majorité des patients avait arrêté le traitement (81,1 % dans le groupe azacitidine orale et 88,9 % dans le groupe placebo), avec comme motif principal la rechute de la LAM (68,5 %).

Tableau 1 : Répartition des patients – Étude QUAZAR AML-001 (Population ITT)

	Azacitidine orale (N=238)	Placebo (N=234)	Total (N=472)
N randomisés	238	234	472
N traités, (%)	236 (99,2)	233 (99,6)	469 (99,4)
Patients en cours de traitement, n (%)	45 (18,9)	26 (11,1)	71 (15,0)
Patients ayant arrêté le traitement, n (%)	193 (81,1)	208 (88,9)	401 (85,0)
Rechute de la LAM	143 (60,1)	180 (76,9)	323 (68,4)
Evènement indésirable	29 (12,2)	11 (4,7)	40 (8,5)
Retrait de consentement	9 (3,8)	13 (5,6)	22 (4,7)
Autre	5 (2,1)	2 (0,9)	7 (1,5)
Décision du médecin*	6 (2,5)	0	6 (1,3)
Décès	1 (0,4)	2 (0,9)	3 (0,6)
Patients en phase de suivi, n (%)	26 (10,9)	28 (12,0)	54 (11,4)
Patients sortis de l'étude, n (%)	167 (70,2)	180 (76,9)	347 (73,5)
Décès	157 (66,0)	171 (73,1)	328 (69,5)
Retrait de consentement	10 (4,2)	8 (3,4)	18 (3,8)
Perdu de vue	0	1 (0,4)	1 (0,2)

LAM : leucémie aiguë myéloïde

* patients devenant éligibles à l'allogreffe de moelle osseuse ou de cellule souche pendant la période de traitement

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes (cf. Tableau 2). L'âge médian des patients était de 68 ans (55 à 86 ans), et la majorité avait un score de performance ECOG de 0 (48,1 %) ou 1 (43,9 %). La grande majorité des patients avait initialement une LAM primaire (90,9 %) avec un risque cytogénétique intermédiaire (86,0 %) et un statut *FLT3* sauvage (85,9 %). Environ 76 % des patients étaient en RC et 20 % en RCi à la randomisation. Les principales raisons de l'inéligibilité à la greffe étaient l'âge (64,7 %), les comorbidités (21,6 %) et l'absence de donneur (15,3 %).

Près de 80 % des patients avaient reçu un traitement de consolidation post chimiothérapie d'induction, majoritairement pendant 1 ou 2 cycles (76 %).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion - Étude QUAZAR AML-001 (Population ITT)

	Azacitidine orale (N=238)	Placebo (N=234)	Total (N=472)
Age			
Moyen, années	67,9 (5,72)	68,0 (5,62)	67,9 (5,66)
Médian (Min ; Max), années	68,0 (55 ; 86)	68,0 (55 ; 82)	68,0 (55 ; 86)
≥55 ans - < 65 ans, n (%)	66 (27,7)	68 (29,1)	134 (28,4)
≥ 65 ans - < 75 ans, n (%)	144 (60,5)	142 (60,7)	286 (60,6)
≥ 75 ans, n (%)	28 (11,8)	24 (10,3)	52 (11,0)
≥ 85 ans, n (%)	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Sexe, n (%)			
Hommes	118 (49,6)	127 (54,3)	245 (51,9)
Femmes	120 (50,4)	107 (45,7)	227 (48,1)
Score de performance ECOG, n (%)			
0	116 (48,7)	111 (47,4)	227 (48,1)
1	101 (42,4)	106 (45,3)	207 (43,9)
2	21 (8,8)	15 (6,4)	36 (7,6)

3	0	2 (0,9)	2 (0,4)
Classification initiale de la LAM, n (%)			
LAM avec anomalies génétiques récurrentes	39 (16,4)	46 (19,7)	85 (18,0)
LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies	49 (20,6)	42 (17,9)	91 (19,3)
Néoplasie myéloïde secondaire à un traitement	2 (0,8)	0	2 (0,4)
Autre LAM	148 (62,2)	145 (62,0)	293 (62,1)
Non rapportée	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Type de LAM, n (%)			
Primaire (<i>de novo</i>)	213 (89,5)	216 (92,3)	429 (90,9)
Secondaire	25 (10,5)	18 (7,7)	43 (9,1)
Statut FLT3, n (%)*			
Sauvage	206 (87,3)	197 (84,5)	403 (85,9)
Mutant	30 (12,7)	36 (15,5)	66 (14,1)
Délais entre le diagnostic de la LAM et la randomisation, mois			
Moyen (ET)	4,37 (1,273)	4,30 (1,246)	4,33 (1,259)
Médian (Min ; Max)	4,21 (1,5 ; 9,2)	4,17 (1,4 ; 10,9)	4,21 (1,4 ; 10,9)
Antécédent de SMD/LMMC, n (%)			
Oui	22 (9,2)	17 (7,3)	39 (8,3)
Niveau de risque cytogénétique au diagnostic, n (%)			
Intermédiaire	203 (85,3)	203 (86,8)	406 (86,0)
Elevé	35 (14,7)	31 (13,2)	66 (14,0)
Statut MRD à la randomisation, n (%)			
Négatif	133 (55,9)	111 (47,4)	244 (51,7)
Positif	103 (43,3)	116 (49,6)	219 (46,4)
Non rapporté	2 (0,8)	7 (3,0)	9 (1,9)
Raison de l'inéligibilité à la greffe n (%)			
Age	154 (64,7)	152 (65,0)	306 (64,8)
Comorbidité	52 (21,8)	50 (21,4)	102 (21,6)
Score de performance	14 (5,9)	9 (3,8)	23 (4,9)
Absence de donneur	37 (15,5)	35 (15,0)	72 (15,3)
Décision du patient	19 (8,0)	32 (13,7)	51 (10,8)
Cytogénétique défavorable	6 (2,5)	10 (4,3)	16 (3,4)
Autre	28 (11,8)	21 (9,0)	49 (10,4)
Traitements d'induction les plus fréquents (rapportés par > 10% des patients dans l'un des groupes), n (%)			
Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs	238 (100,0)	234 (100,0)	472 (100,0)
Cytarabine	237 (99,6)	232 (99,1)	469 (99,4)
Idarubicine	129 (54,2)	130 (55,6)	259 (54,9)
Daunorubicine	79 (33,2)	77 (32,9)	156 (33,1)
Fludarabine	25 (10,5)	24 (10,3)	49 (10,4)
Mitoxantrone	27 (11,3)	18 (7,7)	45 (9,5)
Antécédents de traitement de consolidation post chimiothérapie d'induction, n (%)			
Oui	186 (78,2)	192 (82,1)	378 (80,1)
1 cycle	110 (46,2)	102 (43,6)	212 (44,9)
2 cycles	70 (29,4)	77 (32,9)	147 (31,1)
3 cycles	6 (2,5)	13 (5,6)	19 (4,0)
4 cycles	0	0	0
Traitements les plus fréquents (par > 10% des patients dans l'un des groupes)			
Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs	186 (78,2)	192 (82,1)	378 (80,1)
Cytarabine	186 (78,2)	191 (81,6)	377 (79,9)
Idarubicine	51 (21,4)	44 (18,8)	95 (20,1)
Réponse obtenue après la chimiothérapie d'induction (avec ou sans consolidation), n (%)			
RC	187 (78,6)	197 (84,2)	384 (81,4)
RCi	51 (21,4)	37 (15,8)	88 (18,6)
Statut RC/RCi à la randomisation, n (%)			
RC	183 (76,9)	177 (75,6)	360 (76,3)
RCi	50 (21,0)	44 (18,8)	94 (19,9)
Ni RC, ni RCi	5 (2,1)	11 (4,7)	16 (3,4)
Non rapporté	0	2 (0,9)	2 (0,4)
Délai entre la chimiothérapie d'induction et la randomisation, mois			
Moyen (ET)	4,05 (1,193)	4,11 (1,420)	4,08 (1,309)
Médian (Min ; Max)	3,98 (1,4 ; 8,8)	4,01 (1,3 ; 15,1)	3,98 (1,3 ; 15,1)

Délai entre l'initiation de la chimiothérapie d'induction et l'obtention de la RC/RCi, jours			
Moyen (ET)	46,2 (28,47)	45,0 (36,50)	45,6 (32,66)
Médian (Min ; Max)	36,0 (13 ; 242)	35,0 (14 ; 455)	35,0 (13 ; 455)
Délai entre l'obtention de la RC/RCi et la randomisation, jours			
Moyen (ET)	78,1 (30,12)	81,0 (32,19)	79,5 (31,16)
Médian (Min ; Max)	84,5 (7 ; 154)	86,0 (7 ; 263)	85,0 (7 ; 263)
Taux de blastes dans la moelle osseuse au moment de la randomisation, %			
Moyen (ET)	2,13 (1,481)	2,19 (1,512)	2,16 (1,495)
Médian (Min ; Max)	2,00 (0,0 ; 5,0)	2,00 (0,0 ; 6,5)	2,00 (0,0 ; 6,5)
Taux de blastes dans le sang périphérique au moment de la randomisation, %			
Moyen (ET)	0,1 (0,26)	0,0 (0,29)	0,1 (0,28)
Médian (Min ; Max)	0,0 (0 ; 2)	0,0 (0 ; 2)	0,0 (0 ; 2)

* L'analyse du statut FLT3 a été déterminé rétrospectivement à partir des 469 patients (99,2%) pour lesquels les informations de séquençage étaient disponibles au diagnostic (236 patients dans le groupe azacitidine orale et 233 patients dans le groupe placebo).

ECOG : L'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group ; LAM : leucémie aiguë myéloïde, ET : Ecart type ; SMD : syndrome myélodysplasique ; LMMC : leucémie myéomonocytaire chronique ; MRD : maladie résiduelle mesurable (Minimal Residual Disease) ; RC : Rémission complète ; RCi : rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine

► Critère de jugement principal : survie globale (population ITT)

A la date de l'analyse principale (15 juillet 2019), après un suivi médian de 41,2 mois, la médiane de survie globale a été de 24,7 mois dans le groupe azacitidine orale versus 14,8 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 9,9 mois, HR = 0,69 ; IC_{95%} = [0,55 ; 0,86], p = 0,0009. Le nombre de décès a été de 66,4 % (n = 158/238) dans le groupe azacitidine orale et de 73,1 % (n = 171/234) dans le groupe placebo (cf. Figure 2).

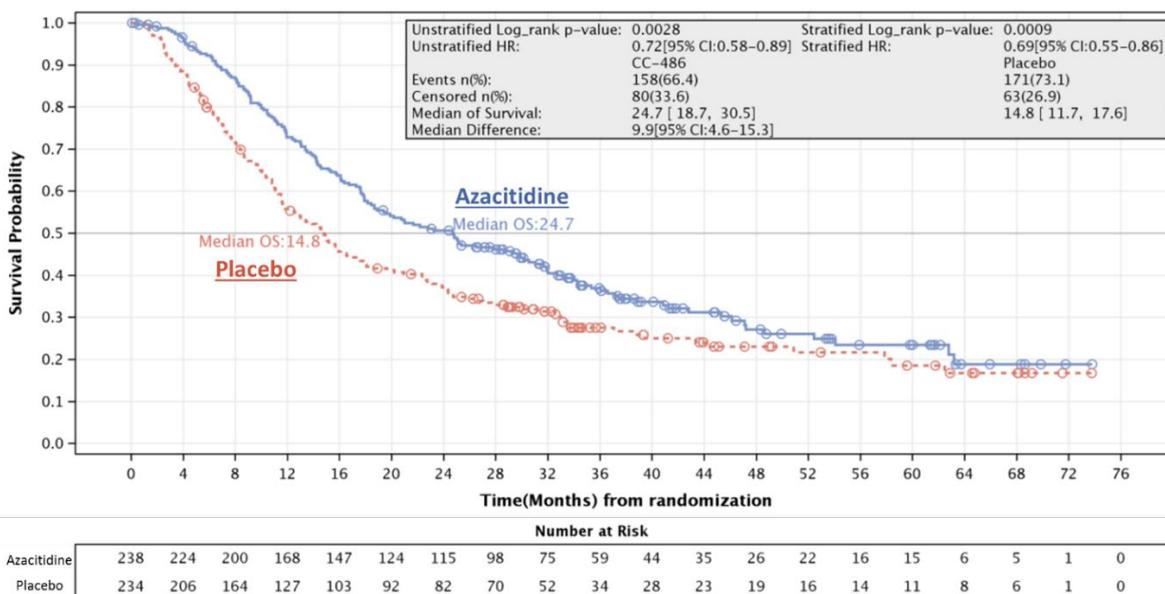


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale (extraction de base du 15/07/2019)- Étude QUAZAR AML-001 - Population ITT

Une analyse de suivi de la survie globale a été effectuée le 8 septembre 2020 (suivi médian de 51,7 mois). A cette date, le nombre de décès a été de 69,7 % (n = 166/238) dans le groupe azacitidine orale et de 75,2 % (n = 176/234) dans le groupe placebo.

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie sans rechute (population ITT)

La médiane de survie sans rechute a été de 10,2 mois dans le groupe azacitidine orale versus 4,8 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 5,3 mois, HR=0,65 ; IC_{95%} = [0,52 ; 0,81], p = 0,0001 (cf. Figure 3). Le nombre de rechutes a été de 68,9 % (n = 164/238) dans le groupe azacitidine orale et de 77,4 % (n = 181/234) dans le groupe placebo.

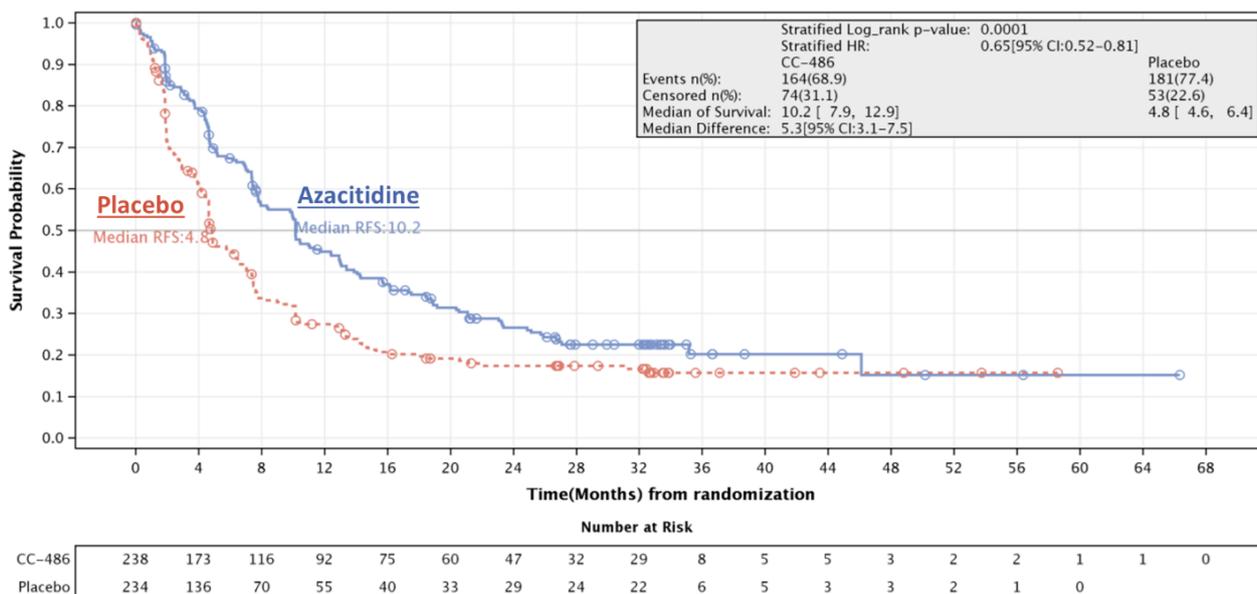


Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans rechute - Étude QUAZAR AML-001 (Population ITT)

Autres critères de jugement secondaires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- Délai jusqu'à la rechute

Au total, 64,7 % des patients du groupe azacitidine et 76,5 % des patients du groupe placebo ont eu une rechute. Le délai médian jusqu'à la rechute a été de 10,2 mois dans le groupe azacitidine et de 4,9 mois dans le groupe placebo.

- Délai jusqu'à l'arrêt du traitement

Au total, 81,1 % des patients du groupe azacitidine et 88,9 % des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement de l'étude. Le délai médian jusqu'à l'arrêt du traitement a été de 11,4 mois dans le groupe azacitidine et de 6,1 mois dans le groupe placebo.

07.2 Qualité de vie

Dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie à travers différents questionnaires (échelles FACIT-échelle fatigue²⁴ et EQ-5D-3L²⁵) était exploratoire et non hiérarchisée, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie.

²⁴ L'évolution des symptômes spécifiques de fatigue au cours du suivi a été évaluée par le questionnaire *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale* (FACIT- échelle fatigue), une sous-échelle du score FACIT-F. Le score FACIT- échelle fatigue est composé de 13 items permettant aux patients d'évaluer leur fatigue ainsi que son impact sur leurs activités quotidiennes sur une échelle de 0 à 52 ; les scores les plus élevés, correspondant à une faible fatigue. Pour ce score, une variation était considérée comme cliniquement pertinente (DMI, Différence Minimale Importante) si le score variait d'au moins 3 points par rapport à l'initiation

²⁵ Le questionnaire validé EQ-5D-3L, intégrant l'échelle visuelle analogique (EQ-5D-VAS, Visual Analogue Scale) permet l'auto-évaluation par le patient de son état de santé général. Il intègre 5 dimensions, comprenant mobilité, soins personnels, activités quotidiennes, douleur/gêne et angoisse/dépression.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude QUAZAR-AML 001

Au total, 469 patients ayant reçu au moins une dose de traitement ont été inclus dans l'analyse de tolérance. La durée médiane de traitement a été de 11,6 mois dans le groupe azacitidine orale et de 5,7 mois dans le groupe placebo. Le nombre de cycles médian a été de 12 dans le groupe azacitidine orale versus 6 cycles dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été similaire entre les groupes de traitement : 97,9 % dans le groupe azacitidine orale *versus* 96,6 % dans le groupe placebo

Le pourcentage de patients ayant eu un EI de grade 3-4 a été plus élevé dans le groupe azacitidine orale (71,6 % *versus* 63,1 %). Les EI de grade 3-4 les plus fréquents dans le groupe azacitidine ont été : neutropénies (41,1 %), thrombopénies (22,5 %) et anémies (14 %).

Un EI grave a été rapporté par 33,5 % des patients du groupe azacitidine *versus* 25,3 % des patients traités par placebo. Les EI graves les plus fréquents dans le groupe azacitidine ont été : neutropénies (6,8 %) et pneumonies (3,8 %).

L'incidence des EI ayant entraîné une réduction de dose et l'arrêt du traitement a été supérieure dans le groupe azacitidine orale (15,7 % et 13,1 %) *versus* groupe placebo (2,6 % et 4,3 %). Les EI les plus fréquents ont été les EI hématologiques (neutropénies, thrombopénies) et les EI gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements).

Le pourcentage de décès au cours de l'étude a été de 66,5 % dans le groupe azacitidine orale et de 73,0 % dans le groupe placebo ; dont respectivement 5,5 % (n = 13) et 5,2 % (n = 12) des patients sont décédés au cours du traitement. Aucun décès n'a été jugé lié au traitement.

La progression de la maladie était la cause la plus fréquente de décès dans les deux groupes de traitement (55,1 % dans le groupe azacitidine orale et 58,4 % dans le groupe placebo).

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

Le résumé des risques du PGR d'ONUREG (azacitidine) (version 16.0, 26 mai 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Infections
--------------------------------------	------------

Risques importants potentiels	Aucun
--------------------------------------	-------

Information manquante	Aucune
------------------------------	--------

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 19 mai 2020 au 18 mai 2021.

L'exposition totale à l'azacitidine par voie orale dans le monde est estimée à 426 patients en période post-commercialisation.

Durant la période concernée dans ce PSUR aucun nouveau signal n'a été détecté avec l'azacitidine orale.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées (64,8 %), vomissements (59,7 %), diarrhée (50,4 %), neutropénie (44,5 %), fatigue/asthénie (44,1 %), constipation (38,6 %), thrombopénie (33,5 %), douleurs abdominales (21,6 %), infection respiratoire (17 %), arthralgies (13,6 %), diminution de l'appétit (12,7 %), neutropénie fébrile (11,9 %), dorsalgies (11,9 %), leucopénie (10,6 %), douleurs dans les extrémités (10,6 %) et pneumonie (10,2 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 16,1 % des patients recevant ONUREG. Les effets indésirables graves les plus fréquents sont la neutropénie fébrile (6,8 %) et la pneumonie (5,1 %).

Le traitement par ONUREG a été arrêté définitivement en raison d'un effet indésirable chez 6,8 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ayant nécessité l'arrêt définitif du traitement sont : nausées (2,1 %), diarrhée (1,7 %) et vomissements (1,3 %).

Des interruptions de traitement en raison d'un effet indésirable ont été rapportées chez 36,4 % des patients qui recevaient ONUREG. Les effets indésirables ayant nécessité une interruption du traitement sont notamment : neutropénie (19,9 %), thrombopénie (8,5 %), nausées (5,5 %), diarrhée (4,2 %), vomissements (3,8 %), pneumonie (3,4 %), leucopénie (2,5 %), neutropénie fébrile (2,1 %) et douleurs abdominales (2,1%).

Des réductions de la dose en raison de la survenue d'un effet indésirable ont été rapportées chez 14 % des patients qui recevaient ONUREG. Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose étaient notamment : neutropénie (5,5 %), diarrhée (3,4 %), thrombopénie (1,7 %) et nausées (1,7 %).

[...]

Description de certains effets indésirables

Toxicité hématologique

Des cas de novo ou une aggravation de grade ≥ 3 de neutropénie (41,1 %), thrombopénie (22,5 %) ou neutropénie fébrile (11,4 %) étaient des effets indésirables rapportés fréquemment chez les patients traités par ONUREG. Le premier événement de neutropénie, thrombopénie ou neutropénie fébrile de grade 3 ou 4 est survenu au cours des deux premiers cycles chez respectivement 19,9 %, 10,6 % et 1,7 % des patients traités par ONUREG. Pour les recommandations concernant la surveillance et la prise en charge, voir la rubrique 4.2 du RCP.

Toxicité gastro-intestinale

Les toxicités gastro-intestinales étaient les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par ONUREG. Des nausées (64,8 %), vomissements (59,7 %) et diarrhées (50,4 %) ont été rapportés chez les patients traités par ONUREG. Des diarrhées de grade ≥ 3 sont apparues chez 5,1 % des patients et des nausées et vomissements de grade ≥ 3 sont apparus chez respectivement 3,0 % et 2,5 % des patients traités par ONUREG. Le premier épisode de nausées, vomissements ou diarrhée de grade 3 ou 4 est survenu au cours des deux premiers cycles chez respectivement 1,7 %, 3,0 % et 1,3 % des patients traités par ONUREG. Pour les recommandations concernant la surveillance et la prise en charge, voir la rubrique 4.2 du RCP ».

07.4 Données d'utilisation

A la date de la soumission du dossier, 13 patients ont été traités dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation nominative (depuis 29/01/2021) et 6 patients ont été traités dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (depuis le 19/03/2021).

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ONUREG (azacitidine) dans le traitement d'entretien chez les patients adultes atteints de LAM ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats (incluant les patients qui font le choix de ne pas recevoir) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), repose sur l'étude **QUAZAR AML-001**.

Cette étude de supériorité, contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'azacitidine orale par rapport au placebo dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'une LAM de groupe cytogénétique non favorable, qui ont obtenu une première rémission complète (RC) ou en rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une chimiothérapie d'induction intensive avec ou sans traitement de consolidation et non candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétique (GSCH).

Au total, 472 patients ont été randomisés dans l'étude (population ITT) : 238 dans le groupe azacitidine orale et 234 dans le groupe placebo.

L'âge médian des patients était de 68 ans (55 à 86 ans), et la majorité avait un score de performance ECOG de 0 (48,1 %) ou 1 (43,9 %).

La grande majorité des patients avait initialement une LAM de novo (90,9 %) avec un risque cytogénétique intermédiaire (86,0 %) et un statut *FLT3* sauvage (85,9 %). Environ 76 % des patients étaient en RC et 20 % en RCi au moment de la randomisation.

A la date de l'analyse principale (15 juillet 2019), la majorité des patients a arrêté le traitement (81,1 % dans le groupe azacitidine orale et 88,9 % dans le groupe placebo), avec comme motif principal la rechute de la LAM (68,5 %).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Après un suivi médian de 41,2 mois (analyse principale), la supériorité de l'azacitidine orale a été démontrée *versus* placebo sur la durée de survie globale (critère de jugement principal) et la durée de survie sans rechute (critère secondaire hiérarchisé).

La médiane de survie globale a été de 24,7 mois dans le groupe azacitidine orale *versus* 14,8 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 9,9 mois, HR = 0,69 ; IC_{95%} = [0,55 ; 0,86], p = 0,0009.

La médiane de survie sans rechute a été de 10,2 mois dans le groupe azacitidine orale *versus* 4,8 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 5,3 mois, HR=0,65 ; IC_{95%} = [0,52 ; 0,81], p = 0,0001.

Les autres critères de jugement secondaires étaient exploratoires, en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque α .

Dans la mesure où l'évaluation de la qualité de vie à travers différents questionnaires (échelles FACIT-échelle fatigue et EQ-5D-3L) était non hiérarchisée, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie.

► Tolérance

Au total, 469 patients ont été inclus dans l'analyse de tolérance. La durée médiane de traitement a été de 11,6 mois dans le groupe azacitidine orale et de 5,7 mois dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu un EI de grade 3-4 a été plus élevé dans le groupe azacitidine orale (71,6 % versus 63,1 %). Les EI de grade 3-4 les plus fréquents dans le groupe azacitidine ont été : neutropénies (41,1 %), thrombopénies (22,5 %) et anémies (14 %).

Un EI grave a été rapporté par 33,5 % des patients du groupe azacitidine versus 25,3 % des patients traités par placebo. Les EI graves les plus fréquents dans le groupe azacitidine ont été : neutropénies (6,8 %) et pneumonies (3,8 %).

L'incidence des EI ayant entraîné une réduction de dose et l'arrêt du traitement a été supérieure dans le groupe azacitidine orale (15,7 % et 13,1 %) *versus* groupe placebo (2,6 % et 4,3 %). Les EI

les plus fréquents ont été les EI hématologiques (neutropénies, thrombopénies) et les EI gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements).

La proportion de décès au cours de l'étude a été de 66,5 % dans le groupe azacitidine orale et de 73,0 % dans le groupe placebo ; dont respectivement 5,5 % et 5,2 % des patients sont décédés au cours du traitement. Aucun décès n'a été jugé lié au traitement. La progression de la maladie était la cause la plus fréquente de décès dans les deux groupes de traitement (55,1 % dans le groupe azacitidine orale *versus* 58,4 %).

► Discussion

Les données disponibles de l'étude QUAZAR AML-001 ont démontré la supériorité d'ONUREG (azacitidine) *versus* placebo, comparateur cliniquement pertinent, en termes de survie globale et de survie sans rechute avec une quantité d'effet importante.

Néanmoins, la portée de ces résultats est limitée par les éléments suivants :

- des données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire ne permettant pas de conclure formellement sur l'évaluation de la qualité de vie dans ce contexte, et notamment sur son maintien à long terme en comparaison avec l'abstention thérapeutique avec surveillance uniquement ;
- un profil de tolérance acceptable d'ONUREG (azacitidine) mais marqué par la survenue d'événements indésirables hématologiques et gastro-intestinaux.

Au total, il est attendu un impact supplémentaire d'ONUREG (azacitidine) sur la morbi-mortalité. L'absence de donnée robuste de qualité de vie ne permet pas d'écarter un impact potentiellement négatif d'ONUREG (azacitidine) sur la qualité de vie des patients en traitement d'entretien, compte-tenu notamment de son profil de tolérance et en particulier vis-à-vis de l'abstention thérapeutique avec surveillance.

En conséquence, ONUREG (azacitidine) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Aucune étude n'a été citée par le laboratoire dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.

7.6.2 Dans d'autres indications

► A l'initiative du laboratoire

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Syndromes myélodysplasiques (SMD)		
AZA-MDS-003 NCT01566695	Phase III , randomisée, en double aveugle, multicentrique, internationale (216 patients inclus). Comparaison de l'azacitidine orale + soins de soutien <i>versus</i> placebo + soins de soutien chez les patients atteints de SMD de faible risque, avec anémie et thrombopénie dépendants de transfusions de globules rouges	Q4 2021*

* date à laquelle le dernier participant de l'essai aura été examiné pour les critères primaires, secondaires, et les effets indésirables (source : ClinicalTrials.gov)

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations^{11,12,13}, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LAM vise tout d'abord à l'obtention d'une rémission complète (RC) par l'intermédiaire d'un traitement d'induction (afin de restaurer une fonction médullaire et ainsi limiter le risque d'infection et/ou saignement pouvant mettre en jeu le pronostic vital) et ensuite à limiter le risque et le délai de la rechute par un traitement de consolidation. La nature de ces traitements est fondée sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive et à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La prise en charge thérapeutique est ainsi déterminée par la mise en balance des objectifs et des risques encourus, dépendant eux-mêmes des caractéristiques du patient (état général, âge, comorbidités), de la maladie (groupe de risque cytogénétique et moléculaire, ligne de traitement) et de la disponibilité d'un donneur.

- Traitement d'induction

Selon les recommandations de l'ESMO 2020¹³, une chimiothérapie d'induction « 3 + 7 » (3 jours d'anthracycline + 7 jours de cytarabine en continu) pendant 1 à 2 cycles doit être mise en place chez les patients éligibles. L'ajout du gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG) peut être envisagé en cas de positivité du CD33, uniquement chez les patients de 15 ans et plus atteints de LAM de novo, naïfs de traitement, en bon état général (ECOG 0 ou 1) à l'exception de la LAM avec mutation du gène *FLT3* éligible à un traitement par midostaurine (RYDAPT) et de la leucémie aiguë promyélocytaire²⁶.

A noter que pour les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et une mutation *FLT3*, la midostaurine (RYDAPT) peut être administrée en association à la chimiothérapie durant les phases d'induction et de consolidation puis administré en monothérapie comme traitement d'entretien⁵ chez les patients n'ayant pas reçu de GCSH. Pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive, les recommandations mentionnent l'azacitidine (VIDAZA), la décitabine (DACOGEN) ou la cytarabine à faible dose, utilisés jusqu'à progression. A noter que la Commission a octroyé un SMR insuffisant à VIDAZA (azacitidine) en monothérapie dans la LAM avec plus de 30 % de blastes chez les adultes inéligibles à une greffe² ainsi qu'à DACOGEN (décitabine)²⁷ dans le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, chez l'adulte âgé ou non et non candidat à une chimiothérapie d'induction standard. Deux autres médicaments : VENCLYXTO (venetoclax)²⁸ et DAURISMO (glasdegib)²⁹ ont l'AMM dans le traitement de la LAM chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard. Dans son avis du 30 juin 2020³⁰, la Commission de la Transparence a considéré que VENCLYXTO (venétoclax) en association à l'azacitidine utilisée en SC 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.

- Traitement de consolidation

Pour les patients ayant obtenu une RC/RCi, à l'issue de la phase d'induction, un traitement de consolidation visant à éliminer les cellules leucémiques résiduelles est proposé. Il permet de prolonger la rémission et ainsi de prévenir la rechute. La meilleure stratégie de consolidation dépend des caractéristiques de la maladie, du patient et de l'existence d'un donneur de moelle. Selon la

²⁶ HAS. Avis CT du 03/04/2019 – MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicin). Disponible sur : https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT-17023_MYLOTARG_PIC_INS_Avis3_CT17023.pdf

²⁷ HAS. Avis CT du 07/03/2018 - DACOGEN (décitabine). Disponible sur : https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT-16554_DACOGEN_PIC_REEV_MCI_Avis2_CT15856&16554.pdf

²⁸ AMM le 19/05/2021. « VENCLYXTO, en association avec un agent hypométhylant, 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 ».

²⁹ AMM le 26/06/2020 « DAURISMO est indiqué, en association avec la cytarabine à faible dose, dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée de novo ou secondaire chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard ».

³⁰ HAS. Avis CT du 30/06/2021 – VENCLYXTO (venétoclax). Disponible sur : https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT-18983_VENCLYXTO_PIC_EI_AvisDef_CT18983.pdf

situation, les options sont : la cytarabine à forte dose ou à dose intermédiaire (2 à 3 cycles), 6 cycles de chimiothérapie à faible dose ou une allogreffe de CSH. Il n'existe pas de recommandations officielles sur la durée du traitement de consolidation.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), doit être systématiquement envisagée dès l'obtention de la RC/RCi. La décision de greffe dépend des caractéristiques du patient (âge, état général, risque infectieux, comorbidités) et de la disponibilité d'un donneur.

- Traitement d'entretien

Pour les patients ayant obtenu une RC/RCi et n'étant pas éligibles à une GCSH, un traitement d'entretien peut être envisagé. Cette approche vise à retarder la rechute et à prolonger la durée rémission et la survie particulièrement chez les patients à risque intermédiaire ou élevé³¹.

La midostaurine (RYDAPT) est indiquée dans le traitement de la LAM avec une indication restreinte aux patients ayant une LAM avec mutation du gène *FLT3* en association avec une chimiothérapie standard d'induction et une chimiothérapie de consolidation suivie, d'un traitement d'entretien par RYDAPT (midostaurine) en monothérapie en l'absence de GCSH. Cette mutation de *FLT3* concerne environ 30 % des cas de LAM.

La Commission de la Transparence a néanmoins souligné dans son avis du 13 juin 2018⁵ relatif à RYDAPT (midostaurine), l'impossibilité de distinguer l'apport spécifique du traitement d'entretien par RYDAPT (midostaurine) chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe en l'absence de randomisation avant l'instauration du traitement d'entretien, au regard du schéma de l'étude pivot RATIFY³². Cette étude a inclus des patients âgés de moins de 60 ans. A noter que dans l'étude QUAZAR AML-001, la supériorité d'ONUREG (azacitidine) a été démontrée par rapport au placebo chez des patients âgés de plus de 55 ans en RC/RCi après chimiothérapie intensive.

Un autre traitement, CEPLENE (dichlorhydrate d'histamine), a obtenu une AMM en 2010 dans « Le traitement d'entretien chez les patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë en première rémission, traités simultanément par l'interleukine-2 (IL-2) ». L'efficacité de CEPLENE (dichlorhydrate d'histamine) n'a pas été totalement démontrée chez les patients âgés de plus de 60 ans. La Commission a considéré que l'association CEPLENE + IL2 est une modalité thérapeutique dans le traitement d'entretien de la LAM pour les patients de moins de 60 ans, en première rémission complète et qui n'auront ni allogreffe ni autogreffe¹⁵. Néanmoins, la place de cette association dans la stratégie thérapeutique reste à déterminer.

Les recommandations de l'ELN (2017)¹¹ ne préconisent pas de traitement d'entretien de la LAM, faute de preuves robustes.

Les recommandations de l'ESMO 2020¹³ mentionnent qu'un traitement d'entretien par azacitidine injectable (VIDAZA), en utilisation hors-AMM, chez les patients âgés, atteints de LAM, qui ont obtenu une RC/RCi après un traitement d'induction et de consolidation améliore la survie sans progression mais n'a pas prouvé l'amélioration de la survie globale dans une étude randomisée^{13,33}. Les recommandations de l'ESMO¹³, publiées avant l'obtention de l'AMM d'ONUREG (azacitidine), mentionnent également que le traitement d'entretien par ONUREG (azacitidine) améliore la survie globale chez les patients de plus de 55 ans en RC/RCi après chimiothérapie intensive.

La stratégie actuelle dans le traitement d'entretien de la LAM consiste en une surveillance clinique et biologique.

³¹ EMA. EPAR ONUREG (azacytidine) du 22 Avril 2021. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ONUREG-epar-public-assessment-report_en.pdf

³² Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N Engl J Med* 2017 ;377:454-64.

³³ Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. *Blood*. 2019 Mar 28;133(13):1457-1464.

Place d'ONUREG (azacitidine) dans la stratégie thérapeutique :

ONUREG (azacitidine) est un traitement d'entretien de la LAM chez les patients adultes ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Sa supériorité a été établie versus placebo en termes de survie globale et de survie sans rechute sur un suivi médian de 41,2 mois.

Chez les patients ayant une mutation *FLT3*, en l'absence de données comparatives et compte-tenu de l'impossibilité de distinguer l'apport spécifique d'un traitement d'entretien par RYDAPT (midostaurine) chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe (cf avis du 13/06/2018 concernant RYDAPT), la place d'ONUREG (azacitidine) par rapport à RYDAPT (midostaurine) ne peut pas être déterminée.

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 aigüe myéloïde (LAM) est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ ONUREG (azacitidine) peut s'intégrer dans le traitement de la LAM à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternatives recommandées dans le traitement d'entretien de la LAM.
- ▶ ONUREG (azacitidine) est un traitement d'entretien de la LAM chez les patients adultes ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après une thérapie d'induction avec ou sans traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques..

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LAM et de sa faible incidence (entre 5 et 8 cas pour 100 000 personnes adultes en Europe)
- du besoin médical non couvert dans le traitement d'entretien de la LAM ;
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de :
 - l'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité d'ONUREG (azacitidine) par rapport à l'absence de traitement, au regard des données sur la survie globale dans l'étude QUAZAR-AML 001 (gain en médiane de SG de 9,9 mois) et des données sur la survie sans rechute (gain en médiane de SSR de 5,3 mois),
 - malgré l'absence de données robustes sur la qualité de vie, permettant d'étayer un maintien ou une amélioration de la qualité de vie par rapport à l'abstention thérapeutique avec surveillance,
- d'un impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins avec l'absence d'éléments permettant d'étayer a minima une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie des patients traités par ONUREG (azacitidine) en comparaison à l'abstention avec surveillance au regard du profil de tolérance d'ONUREG (azacitidine) marqué par des événements indésirables hématologiques et gastro-intestinaux,

ONUREG (azacitidine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ONUREG (azacitidine) est important dans l'indication de l'AMM.

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 et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'ONUREG (azacitidine) *versus* placebo en termes de survie globale, critère de jugement principal avec un gain absolu de 9,9 mois (HR = 0,69 ; IC_{95%} = [0,55 ; 0,86], p = 0,0009),
- de la démonstration de la supériorité d'ONUREG (azacitidine) *versus* placebo en termes de survie sans rechute (critère de jugement secondaire hiérarchisé avec un gain absolu de 5,3 mois (HR=0,65 ; IC_{95%} = [0,52 ; 0,81], p = 0,0001),
- du profil de tolérance d'ONUREG (azacitidine) jugé acceptable mais marqué par la survenue d'évènements indésirables notamment hématologiques et gastro-intestinaux,
- du besoin médical non couvert en traitement d'entretien de la LAM,

et malgré :

- l'absence de données robustes de qualité de vie en comparaison à l'abstention thérapeutique avec surveillance, notamment l'absence d'éléments permettant d'étayer son maintien chez les patients traités au long cours par ONUREG (azacitidine) au regard de son profil de tolérance,

la Commission considère qu'ONUREG (azacitidine) en traitement d'entretien apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'abstention thérapeutique avec surveillance, chez les patients adultes ayant une LAM en RC ou RCi après une thérapie intensive et qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

09.3 Population cible

La population cible d'ONUREG (azacitidine) dans cette indication correspond aux patients adultes atteints de LAM ayant obtenu une rémission complète (RC) ou une rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine (RCi) après un traitement d'induction suivi ou non d'un traitement de consolidation et qui ne sont pas candidats à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

En France, l'incidence de la LAM a été estimée à partir des registres des cancers du réseau Francim à 3 428 nouveaux cas en 2018⁶.

On ne dispose pas de données précises et robustes sur la part des patients atteints de LAM pouvant recevoir une chimiothérapie intensive. Néanmoins, dans la littérature^{34,35}, il est rapporté que la proportion des patients âgés qui seront candidats à une chimiothérapie d'induction standard pourrait être estimée à environ 60 %, ce qui correspond à 2057 patients.

³⁴ Chang Y et al. Intensive versus less-intensive antileukemic therapy in older adults with acute myeloid leukemia: A systematic review. PLoS One. 2021 Mar 30;16(3):e0249087.

³⁵ Vey N et al. The benefit of induction chemotherapy in patients age ≥ 75 years. A retrospective study in 110 patients from a single institution. CANCER. 2004; 101(2): 325-331

Après une chimiothérapie d'induction intensive, une rémission complète est obtenue chez 60 à 80% des patients jeunes (≤ 60 ans) et chez environ 40 à 60 % des patients âgés (≥ 60 ans)³⁶, soit chez environ 1234 patients si on applique le taux de 60 %.

Moins de 50 % des patients jeunes et moins de 20 % des patients âgés sont éligibles à la greffe³⁷. Le pourcentage des patients inéligibles à la greffe serait estimé à environ 50 à 80 % des patients ce qui correspond à environ 617 à 987 patients.

La population cible d'ONUREG (azacitidine) pour cette indication est estimée entre 620 à 990 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

³⁶ Döhner et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2017 ELN Recommendations From an International Expert Panel. *Blood*. 2016; 129 (4) : 424-447.

³⁷ Bertoli, Sarah et al. "Improved outcome for AML patients over the years 2000-2014." *Blood cancer journal* vol. 7,12 635. 29 Nov. 2017

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 15/07/2021 Date d'examen : 27/10/2021 Date d'adoption : 17/11/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	oui
Expertise externe	non
Présentations concernées	ONUREG, 200 mg, comprimés pelliculés Boîte de 7 comprimés (CIP : 34009 302 306 6 4) ONUREG, 300 mg, comprimés pelliculés Boîte de 7 comprimés (CIP : 34009 302 306 7 1)
Demandeur	CELGENE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 17/06/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Code ATC	L01BC07

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