

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 juin 2017

Date d'examen par la Commission : 8 mars 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 22 mars 2017
a fait l'objet d'une audition le 21 juin 2017.*

azacitidine

VIDAZA 25 mg/ml, poudre pour suspension injectable B/1 flacon de 100 mg (CIP : 34009 391 265 8 6)

Laboratoire CELGENE

Code ATC	L01BC07 (antimétabolites)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Vidaza est indiqué 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. »

SMR	<u>Insuffisant</u> pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans cette extension d'indication.
ISP	Pas d'ISP
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17/12/2008 Rectificatifs : <ul style="list-style-type: none">- 28/10/2015 (extension d'indication dans la LAM avec > 30% de blastes médullaires chez les sujets > 65 ans),- 29/06/2016 (suppression de la limite d'âge de 65 ans)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Statut de médicament orphelin dans le traitement des SMD (06/02/2002) et de la LAM (29/11/2007)
Classification ATC	L Agents antinéoplasiques et immuno-modulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01B Antimétabolites L01BC Analogues de la pyrimidine L01BC07 Azacitidine

02 CONTEXTE

Le présent avis concerne une demande d'inscription de la spécialité VIDAZA (azacitidine) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication, la LAM avec plus de 30% de blastes médullaires, selon la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), chez des patients adultes non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Pour rappel, sur la base d'études réalisées chez des patients ayant l'un des 5 sous-types de syndromes myélodysplasiques (SMD) selon la classification FAB (Franco-Américano-Britannique), depuis 2008, VIDAZA dispose d'une AMM dans le traitement des SMD à haut risque chez des adultes non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les SMD sont des affections clonales de cellules souches multipotentes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche. Les SMD évoluent fréquemment vers une LAM, maladie maligne extrêmement sévère de la moelle osseuse qui produit des cellules indifférenciées ou immatures avec un déficit particulièrement important des lignées cellulaires sanguines normales (hématies, leucocytes plaquettes). Les SMD constituent les états préleucémiques de l'adulte.

Afin de tenir compte de la classification la plus récente de l'OMS et des différences entre les classifications OMS et FAB, l'indication de l'AMM initiale de VIDAZA a été libellée de la façon suivante :

« traitement des patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques et présentant :

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

Ce libellé détaille différents sous-types de SMD qui correspondent à des formes frontières ou en transition (cf tableau) :

- la LMMC (leucémie myélomonocytaire chronique) selon la classification FAB car reclassée en syndromes myélodysplasiques/syndromes myéloprolifératifs dans la classification OMS,
- la LAM (leucémie aiguë myéloblastique) avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples¹ selon l'OMS qui correspond au sous-type AREB-t de la FAB. Le seuil de blastes dans la moelle osseuse retenu pour différencier un SMD haut risque d'une LAM est passé de 30% avec la classification FAB à 20% dans celle de l'OMS.

Tableau : comparaison des sous-types de SMD et de la LAM selon les classifications FAB et OMS (abréviations décrites en annexe 1)

classification FAB	SMD							LAM
			AR	ARSIA ou ASIA	AREB	LMMC	AREB-t	
classification OMS	SMD							LAM
	SMD inclassable (SMD-I)	Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée	Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (ARS)	Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	AREB1 ou AREB2	(LMMC reclassée en SMD/SMP)		
% de blastes médullaires	< 5%	< 5%	< 5%	< 5%	5-20%	5-20%	21-30%	> 30%

Dans les indications suscitées, compte tenu d'un bénéfice montré sur la survie globale, la commission de la Transparence avait octroyé un SMR important 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 greffe de cellules souches hématopoïétiques (avis du 29 avril 2009).

Dans l'avis de 2009, la Commission avait souligné que le conditionnement n'était pas adapté aux conditions de prescription. Le laboratoire s'était engagé (fin 2009) auprès de l'EMA à développer un conditionnement plus adapté. Depuis cet avis, aucune demande d'enregistrement pour un conditionnement alternatif qui permettrait d'éviter une perte de produit (les deux tiers du deuxième flacon pour un adulte moyen) n'a été déposée par le laboratoire.

Cette spécialité a été inscrite sur la liste :

- des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (par arrêté du 30/07/2009 publiée au Journal Officiel du 11/08/2009) ;
- des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières en 2009 (Journal Officiel du 25/09/2009).

Sur la base de l'étude pivot AZA-AML-001, le 28/10/2015, **une extension d'indication a été validée par l'AMM dans le traitement de la LAM avec > 30% de blastes médullaires selon la classification de l'OMS** chez des adultes âgés de 65 ans et plus et non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette indication a été initialement restreinte aux patients âgés de 65 ans et plus conformément aux critères d'inclusion de l'étude pivot. Le 29/06/2016, cette restriction d'âge a été supprimée par l'EMA, malgré l'absence de nouvelle donnée clinique.

¹ Le sous-groupe LAM avec dysplasie de lignées multiples est désormais désigné par : LAM avec caractéristiques de myélodysplasies.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Vidaza est indiqué dans le traitement des patients adultes non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) 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 à 29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif,
- une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20 à 30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS),
- **une LAM avec > 30 % de blastes médullaires selon la classification de l'OMS.** »

04 POSOLOGIE

La posologie validée par l'AMM dans l'extension d'indication dans le traitement de la LAM avec plus de 30% de blastes est identique à celle du SMD à haut risque (75 mg/m² de J1 à J7, J1=J28).

« Le traitement par Vidaza doit être instauré et poursuivi sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des agents chimiothérapeutiques. Les patients doivent recevoir une prémédication par des antiémétiques contre les nausées et les vomissements.

Posologie

La dose initiale recommandée pour le premier cycle de traitement, chez tous les patients, indépendamment des valeurs hématologiques de base, est de 75 mg/m² de surface corporelle, par injection sous-cutanée, quotidiennement pendant 7 jours, suivis d'une période de repos de 21 jours (cycle de traitement de 28 jours).

Il est recommandé d'administrer au patient un minimum de 6 cycles de traitement. Le traitement doit être poursuivi tant qu'il apporte des bénéfices au patient ou jusqu'à progression de la maladie.

Le rapport réponse/toxicité hématologique et la toxicité rénale doivent être surveillés chez le patient (voir rubrique 4.4 du RCP) ; il pourra être nécessaire de différer le début du cycle suivant ou de réduire la dose comme indiqué ci-dessous. »

05 BESOIN MEDICAL^{2,3,4}

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) représentent environ 25% des leucémies de l'adulte. Elles constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux et une altération de l'hématopoïèse normale. La classification OMS retient comme seuil diagnostique l'infiltration de la moelle osseuse par plus de 20% de blastes non lymphoïdes.

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

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

³ SFH 2009

⁴ M.F. Fey, C. Buske Acute myeloblastic leukaemias in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2013 ; 24:138-143

ans⁵. L'incidence augmente avec l'âge, surtout après 60 ans. L'âge médian au diagnostic est de 71 ans.

La prise en charge de la LAM chez l'adulte (< ou ≥ 65 ans) repose actuellement sur l'évaluation de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie d'induction avant décision thérapeutique. Cette évaluation est fondée notamment sur les caractéristiques du patient (l'âge, l'état général et les comorbidités) et sur celles de la maladie (les caractéristiques pronostiques et notamment cytogénétiques et les antécédents de myélodysplasie, etc). Les candidats potentiels à l'allogreffe doivent être identifiés précocement, au diagnostic ou durant la phase de chimiothérapie d'induction.

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

- bon risque : LAM avec t(15;17) correspondant aux LA promyélocyaires, t(8;21), inv(16), ou leurs équivalents moléculaires, qui sont de pronostic favorable
- mauvais risque : LAM à caryotype complexe ou avec -5/del(5q), -7, anomalies 3q, t(6;9), t(9;22)
- risque intermédiaire pour les LAM à caryotype normal ou avec anomalies autres. Dans cette catégorie, qui représente un peu plus de 50% des patients, la détection en biologie moléculaire d'une duplication de Flt3 ou d'un réarrangement de MLL fait passer ces patients dans le groupe de mauvais pronostic. Il existe d'autres classifications, certaines avec des différences importantes (portant notamment sur 11q23).

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

- Chez les sujets âgés, la chimiothérapie d'induction, similaire à celle utilisée chez l'adulte jeune, ne sera proposée que si les risques de toxicité ou de résistance n'apparaissent pas excessifs au regard de l'évaluation des éléments pronostiques défavorables. Les patients présentant un score ECOG supérieur à 2, un âge supérieur à 80 ans, des signes infectieux, des comorbidités et/ou une cytogénétique défavorable ne peuvent généralement pas recevoir ce type de chimiothérapie. L'objectif est alors la qualité de vie. Un traitement symptomatique (transfusions, agents anti-infectieux) et une chimiothérapie palliative ou de faible intensité, par exemple par de faibles doses d'aracytine en S.C. seront administrés. Un traitement palliatif par hydroxyurée avec un traitement symptomatique peut être utilisé pour le contrôle de la leucocytose.

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

⁵ Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes, p 57-61

⁶ Maynadié M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, Visser O, Allemani C, Tereanu C, et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica* 2013;98(2):230-8

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

En pratique, chez les patients ayant une LAM, une potentielle inéligibilité à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ne conduisant pas forcément à l'absence de traitement d'induction suivi de consolidation, les comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents sont les suivants dans l'indication de l'AMM :

6.1.1 Patients éligibles à une chimiothérapie d'induction

Il s'agit des traitements à visée curative : les anthracyclines et leurs analogues tels que la daunorubicine, l'idarubicine et la mitoxantrone, en association à la cytarabine, par voie I.V., dans le cadre d'un traitement d'induction suivi d'une phase de consolidation.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identi que	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Anthracyclines par voie IV						
CERUBIDINE (daunorubicine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Leucémies aiguës	02/02/2005	Important	Non attribué	Coll.
ZAVEDOS (idarubicine) et les génériques <i>Pfizer</i>	Non	Leucémies aiguës myéloblastiques	12/02/1992	Important	Non attribué	Coll.
NOVANTRONE (mitoxantrone) et les génériques <i>Meda Pharma</i>	Non	Leucémies aiguës myéloïdes : utilisée seule, la mitoxantrone permet d'obtenir un taux de réponse complète de 30 à 50 % chez des patients en rechute. L'association à d'autres produits anticancéreux tels que la cytosine arabinoside permet d'augmenter le taux de réponse.	02/02/2005	Important	Non attribué	Coll.
Cytarabine par voie IV						
ARACYTINE (cytarabine) et les génériques <i>Pfizer</i>	Oui	Leucémies aiguës myéloblastiques notamment en rechute		Important	Non attribué	Coll.

6.1.2 Patients inéligibles à une chimiothérapie d'induction

Chez les patients inéligibles à une chimiothérapie d'induction, les alternatives sont des traitements de faible intensité ou à visée palliative cités ci-dessous généralement associés à des traitements symptomatiques comprenant notamment les traitements antibiotiques et/ou antifongiques, les apports nutritionnels, etc.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
DACOGEN (décitabine) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	adultes âgés ≥ 65 ans ayant une LAM selon la classification de l'OMS (≥ 20% de blastes médullaires), <u>nouvellement diagnostiquée</u> , de novo ou secondaire, et <u>non candidats à une chimiothérapie d'induction standard</u> <i>Note : depuis le 30/06/16, la restriction d'âge ≥ 65 ans a été supprimée (dossier en cours d'instruction).</i>	06/02/2013	Important (pas d'ISP)	Considérant : - d'une part, un effet thérapeutique noté principalement sur la rémission complète, sans impact démontré sur la survie globale et, - d'autre part, la restriction des options thérapeutiques à ce stade de la maladie et pouvant être représentées notamment par les soins de support seuls, la Commission de la transparence attribue à DACOGEN une ASMR mineure (<u>niveau IV</u>) dans la stratégie de traitement des patients adultes âgés de 65 ans et plus atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.	Coll.
ARACYTINE 100 mg (cytarabine) et génériques <i>Pfizer</i>	Oui	Leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant	06/01/2016 (RI)	Important	Sans objet	SS et/ou Coll.
ZAVEDOS comprimé (idarubicine) <i>Pfizer</i>	Non	LAM, non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, dans les circonstances suivantes : - chimiothérapie par voie intraveineuse et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées, - risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels	10/05/2006	Important (ISP faible) (sortie de la réserve hospitalière)	ZAVEDOS apporte une amélioration du service médical rendu modérée (<u>niveau III</u>) dans la prise en charge thérapeutique de la LAM du sujet de plus de 60 ans ne pouvant recevoir une chimiothérapie intensive.	SS et Coll
			29/06/2016	Important (renouvellement d'inscription)	Sans objet	

*classe pharmaco-thérapeutique ; RI : renouvellement d'inscription

06.2 Comparateurs non médicamenteux

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

Conclusion

L'abstention thérapeutique et les traitements symptomatiques ainsi que les médicaments cités ci-dessus sont tous des comparateurs de VIDAZA (azacitidine) selon le profil et le pronostic du patient (âge, état général, comorbidités, anomalies cytogénétiques, antécédent de myélodysplasie, de traitement).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

Aux USA, VIDAZA ne dispose pas d'AMM dans le traitement de la LAM avec plus de 30% de blastes, de même que DACOGEN (décitabine) cité parmi les comparateurs.

Son AMM est validée depuis 2004 uniquement dans le traitement du SMD avec un libellé d'indication fondé sur la classification FAB : « VIDAZA is a nucleoside metabolic inhibitor indicated for the treatment of patients with the following FAB myelodysplastic syndrome (MDS) subtypes: Refractory anemia (RA) or refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS) (if accompanied by neutropenia or thrombocytopenia or requiring transfusions), refractory anemia with excess blasts (RAEB), refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-T), and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). »

► Périmètre du remboursement

Aucune information spécifique dans le cadre de cette extension d'indication n'a été fournie par le laboratoire.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni une étude de phase III ouverte, randomisée versus traitements conventionnels, réalisée chez des adultes âgés de 65 ans ou plus ayant une LAM nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, avec > 30 % de blastes médullaires et non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (AZA-AML-001)⁷.

08.1 Efficacité

Les objectifs de cette étude débutée en juin 2010⁸, étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'azacitidine par rapport à un traitement conventionnel comportant 3 options laissées au choix de l'investigateur (avant randomisation) :

- soit un protocole de chimiothérapie,
- soit un traitement par cytarabine à faible dose,
- soit l'absence de traitement actif

chez des patients âgés de 65 ans ou plus atteints d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) nouvellement diagnostiquée, non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et ayant un pourcentage de blastes médullaires >30% selon la classification de l'OMS.

⁷ Dombret H, Seymour JF, Butrym A et col. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 2015, 16;126(3):291-9

⁸ https://clinicaltrials.gov/show/NCT01074047?link_type=CLINTRIALGOV&access_num=NCT01074047

Principaux critères d'inclusion

- Patients âgés de 65 ans ou plus avec l'un des diagnostics suivants :
 - LAM nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, confirmée histologiquement,
 - LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique non traitée antérieurement par azacitidine, cytarabine ou décitabine,
 - LAM secondaire à une exposition à des agents ou des traitements leucémogènes (par exemple radiothérapie, agents alkylants...) dont la rémission du cancer primaire datait d'au moins 2 ans,
- blastes médullaires > 30%,
- indice de performance ECOG de 0, 1 ou 2,
- valeurs biologiques dans les limites suivantes :
 - bilirubine $\leq 1,5$ x la limite supérieure de la normale (LSN),
 - ASAT et ALAT $\leq 2,5$ x LSN,
 - créatinine $\leq 1,5$ x LSN.

Principaux critères de non inclusion

- traitement antérieur par chimiothérapie (à l'exception de l'hydroxyurée autorisée jusqu'à 2 semaines avant l'inclusion) ou traitement biologique de la LAM,
- traitement antérieur par azacitidine, cytarabine ou décitabine,
- recours antérieurs à des agents ciblés (inhibiteurs FLT3, inhibiteurs de la kinase...),
- leucémie aiguë promyélocytaire suspectée ou prouvée (classification FAB M3) ou LAM associée à des antécédents d'affections hématologiques telles que leucémie chronique myélogène ou néoplasme myéloprolifératif,
- anomalies du caryotype (cytogénétique favorable) : inv(16), t(8;21), t(16;16) et t(15;17) ou anomalie du caryotype t(9;22),
- traitement antérieur par greffe médullaire ou de cellules souches hématopoïétiques,
- leucocytes $> 15 \times 10^9/l$ à l'inclusion,
- leucémie avérée du système nerveux central,
- moelle osseuse non aspirable,
- patient candidat à une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou médullaire,
- affection maligne diagnostiquée pendant les 12 mois précédant l'inclusion,
- angor instable, arythmie significative ou insuffisance cardiaque congestive de classe 3 ou 4 selon la classification NYHA,
- infection active.

Traitements

Les patients ont été randomisés pour être traités par :

- azacitidine à la dose de $75 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant 7 jours par cycle de 28 jours (N=241)
- ou par un traitement conventionnel, dont le choix, laissé à l'appréciation du médecin, était fait avant la randomisation (N=247) : 3 options étaient possibles
 - absence de traitement actif (N=45) ;
 - cytarabine à faible dose (N=158) : 20 mg/m^2 deux fois par jour SC pendant 10 jours par cycle de 28 jours
 - chimiothérapie (N=44) : dans le cadre d'un protocole comportant un cycle d'induction associant de la cytarabine (100 à $200 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant 7 jours en perfusion I.V. continue) à une anthracycline (daunorubicine 45 à $60 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ ou idarubicine 9 à $12 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ I.V. les jours 1, 2 et 3) selon un schéma « 7+3 » suivi d'un ou deux cycles de consolidation associant de la cytarabine (100 à $200 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ I.V. pendant 3 à 7 jours) à l'anthracycline administrée en induction (aux jours 1 et 2).

Tous les patients pouvaient recevoir en parallèle des soins de support qui pouvaient inclure des transfusions de globules rouges ou de sang total, de plasma, de plaquettes, des traitements antibiotique et/ou antifongique et des apports nutritionnels ; un traitement par hydroxyurée était autorisé dans certaines conditions prévues au protocole. Etaient exclus des soins de support toute chirurgie du cancer, les immunothérapies, les traitements biologiques, la radiothérapie, le

traitement hormonal anticancéreux et toute chimiothérapie dont l'objectif était de traiter ou ralentir la progression de la maladie.

Le nombre de cycle de traitement par azacitidine et par cytarabine à faible dose n'était pas prédéfini, l'objectif était d'administrer respectivement 6 et 4 cycles. Il est à noter que dans le RCP de VIDAZA, il est recommandé d'administrer un minimum de 6 cycles de traitement et que ce traitement doit être poursuivi tant qu'il apporte des bénéfices au patient ou jusqu'à progression de la maladie.

La randomisation a été stratifiée selon :

- le traitement conventionnel choisi (protocole de chimiothérapie versus cytarabine à faible dose ou soins de support),
- le score de performance ECOG à l'inclusion (0-1 versus 2) et
- les caractéristiques cytogénétiques (risque intermédiaire versus risque défavorable).

Aucun cross-over entre les différents traitements n'était autorisé pendant la phase de traitement. Après l'arrêt de la phase de traitement de l'étude, les traitements ultérieurs étaient laissés à l'appréciation de l'investigateur.

Critères de jugement

Critère de jugement principal : survie globale définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.

Critères secondaires de jugement :

- survie globale à un an,
- survie sans événement (délai entre la randomisation et l'échec du traitement ou progression de la maladie ou rechute après obtention d'une rémission complète (RC) ou d'une rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) ou décès ou perte de vue, selon l'événement survenant en premier)
- survie sans rechute chez les patients ayant présenté une RC ou RCi, définie par le délai entre la date à laquelle le patient présentait la réponse (<5% de blastes sur un aspirat médullaire) et la rechute, le décès ou la perte de vue, selon l'événement survenant en premier,
- pourcentage de réponse globale (RC⁹ et RCi¹⁰) et durée,
- rémission complète cytogénétique (RCc¹¹),
- qualité de vie évaluée par le questionnaire European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life questionnaire (EORTC QLQ-C30) au premier jour de chaque cycle et à la fin du traitement.

Taille de l'échantillon et analyse statistique

Afin de réaliser la comparaison, entre le groupe azacitidine et celui du traitement conventionnel comportant 3 options avec l'hypothèse de répartition suivante : protocole de chimiothérapie (50%), la cytarabine à faible dose (30%) et les soins de support (20%), il était prévu de randomiser 480 patients (240 par groupe).

Selon les hypothèses d'une médiane de survie globale de 10,5 mois dans le groupe azacitidine et de 7,5 mois dans le groupe traitement conventionnel, soit une amélioration de 3 mois et d'un pourcentage d'arrêt d'étude de 1%, il a été calculé qu'un total de 374 décès permettrait de mettre en évidence une différence significative de la médiane de survie globale avec un risque alpha unilatéral de 0,025 et une puissance de 90% pour un hazard ratio de 0,71.

L'analyse finale était prévue après l'observation de 374 décès, attendus 31 mois après la randomisation du premier patient.

Les délais de survenue des événements ont été analysés par une méthode de Kaplan-Meier.

⁹ RC : rémission morphologique complète : pourcentage de blastes médullaires \leq 5%, polynucléaires neutrophiles \geq 1 000/ μ l, plaquettes \geq 100 000/ μ l, absence de transfusion de globules rouges, de plaquettes ou de sang total pendant les 7 jours précédant le prélèvement utilisé pour évaluer la réponse

¹⁰ RCi : rémission complète avec récupération incomplète de la numération sanguine : définition de la RC, autorisant toutefois un taux de polynucléaires neutrophiles < 1 000/ μ l et de plaquettes <100 000/ μ l

¹¹ RCc : rémission complète cytogénétique : définition de la RC, associée à un retour à un caryotype normal au moment de la rémission complète (jugé par \geq 10 métaphases)

Pour l'analyse principale de la survie globale, l'azacitidine était comparé au traitement conventionnel par un test du log-rank stratifié sur le traitement conventionnel choisi, l'indice de performance et le risque cytogénétique. Le HR et son IC ont été estimés par un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié ou non stratifié.

Aucun ajustement du risque alpha, lié aux comparaisons multiples, n'a été mis en œuvre pour l'analyse des critères de jugement secondaires.

En raison d'un pourcentage de décès plus lent qu'anticipé, un amendement au protocole a été réalisé pour supprimer l'analyse intermédiaire initialement prévue.

L'étude n'a pas été conçue pour mettre en évidence une différence entre VIDAZA et chacune des 3 options de traitement conventionnel (absence de traitement actif / cytarabine à faible dose / protocole de chimiothérapie).

Résultats

➤ *Caractéristiques des patients et de la LAM à l'inclusion* (cf. tableau 1)

672 patients ont été sélectionnés parmi lesquels 184 (27,4%) n'ont pas été randomisés en raison de la présence d'un critère de non inclusion (94 patients, le plus souvent un taux de leucocytes $> 15 \times 10^9/l$ (observé chez 41 patients) ou d'un critère d'inclusion non rempli (98 patients, le plus souvent blastes médullaires $< 30\%$ chez 35 patients).

Parmi les 3 options de traitement conventionnel, le traitement prévu par l'investigateur (avant la randomisation) en cas de randomisation dans le groupe traitement conventionnel était :

- la cytarabine à faible dose (312 patients, 63,6%),
- les meilleurs soins de support (89 patients, 18,2%) et
- le protocole de chimiothérapie (87 patients, 17,8%).

Il convient de souligner que cette répartition a été différente de celle initialement attendue lors de la rédaction du protocole de l'étude. En effet, il était prévu au protocole que 50% des patients soient éligibles au protocole de chimiothérapie et 30% à la cytarabine.

L'âge médian des patients était de 75 ans. Plus de la moitié des patients avaient un indice de performance ECOG de 1 et 23% un ECOG 2. La majorité des patients ($>70\%$) avaient au moins une comorbidité à l'inclusion. L'ancienneté du diagnostic était de moins de 1 mois dans les deux groupes. La majorité des patients avaient une LAM sans spécificité particulière (60,7%) et environ un tiers avec des caractéristiques de myélodysplasies (32,4%). Selon l'évaluation centralisée, le risque cytogénétique était intermédiaire chez environ 2/3 des patients et défavorable chez environ 1/3 des patients et la blastose médullaire était d'environ 70%. Près de 18% des patients avaient un antécédent de SMD. Avant le diagnostic de LAM, plus de 10% des patients du groupe azacitidine avaient été traités antérieurement par un traitement systémique anticancéreux ou par radiothérapie; ils étaient 17% dans le bras traitement conventionnel.

Au total, la population randomisée dans cette étude a été hétérogène en termes de pronostic et de répartition dans les 3 sous-groupes de traitement laissés au choix de l'investigateur.

Tableau 1 : caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

	Azacitidine n=241	Traitement conventionnel n=247	Traitement conventionnel (n=247)		
			absence de traitement actif n=45	cytarabine faible dose n=158	protocole de chimiothérapie n=44
Age, ans					
Médiane	75,0	75,0	78,0	75,0	70,5
< 75 ans, n (%)	103 (42,7)	120 (48,6)	13 (28,9)	75 (47,5)	32 (72,7)
≥ 75 ans, n (%)	138 (57,3)	127 (51,4)	32 (71,1)	83 (52,5)	12 (27,3)
Hommes, n (%)	139 (57,7)	149 (60,3)	29 (64,4)	94 (59,5)	26 (59,1)
Indice de performance ECOG, n (%)					
0	54 (22,4)	57 (23,1)	11 (24,4)	36 (22,8)	10 (22,7)
1	132 (54,8)	132 (53,4)	19 (42,2)	87 (55,1)	26 (59,1)
2	55 (22,8)	58 (23,5)	15 (33,3)	35 (22,2)	8 (18,2)
Classification OMS de la LAM					
LAM avec caractéristiques de myélodysplasies	75 (31,1)	83 (33,6)	20 (44,4)	50 (31,6)	13 (29,5)
LAM post traitement cytotoxique thérapie-induite	8 (3,3)	12 (4,9)	2 (4,4)	9 (5,7)	1 (2,3)
LAM avec anomalies génétiques récurrentes	5 (2,1)	9 (3,6)	1 (2,2)	4 (2,5)	4 (9,1)
LAM sans spécificité particulière	153 (63,5)	143 (57,9)	22 (48,9)	95 (60,1)	26 (59,1)
Antécédent de SMD					
Oui	49 (20,3)	38 (15,4)	11 (24,4)	23 (14,6)	4 (9,1)
Primitif	46 (19,1)	35 (14,2)	11 (24,4)	20 (12,7)	4 (9,1)
Secondaire	3 (1,2)	3 (1,2)	0	3 (1,9)	0
Risque cytogénétique*, n (%)					
Intermédiaire	155 (64,3)	160 (64,8)	29 (64,4)	104 (65,8)	27 (61,4)
Défavorable ^a	44 (18,3)	44 (17,8)	6 (13,3)	29 (18,4)	9 (20,5)
Très défavorable ^b	41 (17,0)	41 (16,6)	10 (22,2)	25 (15,8)	6 (13,6)
Blastes médullaires* (en %), n	238	243	44	155	44
Moyenne ± ET	66,6 ± 24,71	70,2 ± 22,28	70,8 ± 22,76	71,3 ± 21,29	65,9 ± 25,11
Médiane	70,0	74,0	76,0	74,0	70,0
Extrêmes	2-100	4-100	9-100	4-100	6-100
≤ 50%	65 (27,0)	50 (20,2)	8 (17,8)	27 (17,1)	15 (34,1)
> 50%	173 (71,8)	193 (78,1)	36 (80,0)	128 (81,0)	29 (65,9)
Données manquantes	3 (1,2)	4 (1,6)	1 (2,2)	3 (1,9)	0
Blastose sanguine (en %), n	228	235	42	153	40
En %					
Moyenne ± ET	16,8 ± 21,75	16,7 ± 22,80	13,5 ± 22,42	17,5 ± 22,52	16,8 ± 24,52
Médiane	6,0	6,0	3,5	6,0	6,5
Extrêmes	0-93	0-90	0-89	0-90	0-86
Valeur absolue (10 ⁹ /L)					
Moyenne ± ET	1,3 ± 2,61	1,6 ± 6,06	1,1 ± 2,87	1,3 ± 3,81	3,3 ± 12,32
Médiane	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
Extrêmes	0-18	0-77	0-15	0-42	0-77

SMD : syndrome myélodysplasique ; * évaluation centralisée ;

^a : anomalies incluses : -5, -7, 5q-, 7q-, inv(3), t(3 ;3), t(6 ;9), t(9 ;22) et caryotype complexe ;

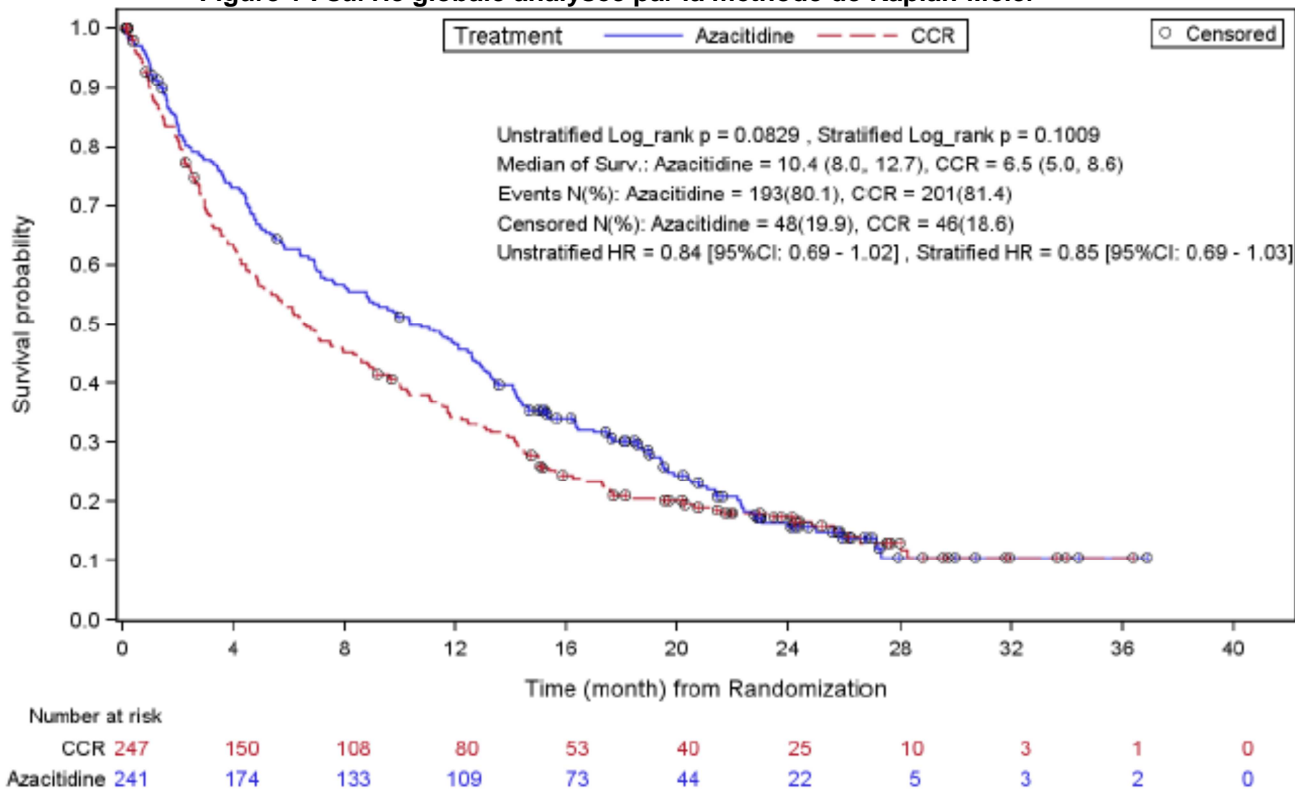
^b : anomalies incluses : t(9 ;22) et caryotype monosomal

➤ **Résultat du critère de jugement principal : survie globale**

Après un suivi médian de 24,4 mois et lors de l'analyse finale de la survie globale, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement sur la médiane de survie globale : 10,4 mois dans le groupe azacitidine versus 6,5 mois dans le groupe traitement conventionnel, HR=0,85 IC_{95%} [0,69 ; 1,03], p stratifié=0,1, NS (cf figure 1).

Dans la population ITT, 394 décès (80,7%) ont été observés : 193 (80,1%) dans le groupe azacitidine et 201 (81,4%) dans le groupe traitement conventionnel.

Figure 1 : survie globale analysée par la méthode de Kaplan-Meier



CCR : groupe traitement conventionnel

A titre informatif, après l'arrêt du traitement de l'étude, 67 patients du groupe azacitidine (28%) et 74 du groupe traitement conventionnel (30%) ont reçu au moins un traitement ultérieur (cf tableau 2) :

- 40/67 (60%) des patients ont reçu de la cytarabine après l'arrêt de l'azacitidine ;
- 32/74 (43%) ont reçu de l'azacitidine¹² après l'arrêt du traitement conventionnel.

Le délai médian lors de l'instauration d'un traitement ultérieur a été supérieur à 12 mois dans chacun des 2 groupes.

¹² Bien que le protocole ne prévoyait pas de permutation, l'azacitidine était disponible en pratique, de par ses indications validées antérieurement, en 2008.

Tableau 2 : traitements reçus après l'arrêt du traitement de l'étude

	Azacitidine n=241	Traitement conventionnel n=247	Traitement conventionnel (n=247)		
			absence de traitement actif n=45	cytarabine faible dose n=158	protocole de chimiothérapie n=44
Nombre de patients ayant reçu au moins un traitement antinéoplasique ou immunomodulateur après l'arrêt du traitement de l'étude					
Azacitidine	67 (27,8)	74 (30,0)	6 (13,3)	50 (31,6)	18 (40,9)
Cytarabine	11 (4,6)	32 (13,0)	4 (8,9)	23 (14,6)	5 (11,4)
Hydroxycarbamide	40 (16,6)	28 (11,3)	2 (4,4)	14 (8,9)	12 (27,3)
Mitoxantrone	15 (6,2)	12 (4,9)	1 (2,2)	9 (5,7)	2 (4,5)
	3 (1,2)	6 (2,4)	0	3 (1,9)	3 (6,8)

De nombreuses analyses statistiques *post hoc* ont été réalisées afin d'explorer notamment la variabilité de la réponse due aux covariables et aux traitements ultérieurs (cf annexe 2). Toutefois, ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion formelle. Le seul résultat valide au plan méthodologique est celui obtenu sur le critère de jugement principal par l'utilisation du test du log-rank (NS).

➤ **Résultats des critères secondaires de jugement**

Cette étude n'ayant pas atteint son objectif principal pour la démonstration de supériorité de l'azacitidine versus un traitement conventionnel (comprenant 3 options), les résultats sur les critères secondaires de jugement sont donnés uniquement à titre d'information mais ne peuvent être considérés comme démonstratifs (cf. tableau 3).

Tableau 3 : résultats suggérés par l'analyse des critères de jugement secondaires

Critères de jugement	Azacitidine n=241	Traitement conventionnel n=247	Traitement conventionnel n=247		
			absence de traitement actif n=45	cytarabine faible dose n=158	protocole de chimiothérapie n=44
Survie à un an IC _{95%}	46,5% [40,1 ; 52,7]	34,3% [28,3 ; 40,3]	ND	ND	ND
Survie médiane sans événement ¹³ IC _{95%}	6,7 mois [5,0 ; 8,8]	4,8 mois [3,8 ; 6,0]	ND	ND	ND
Réponse globale (RC et RCi)	27,8% (67/241)	25,1% (62/247)	0%	25,9% (41/158)	47,7% (21/44)
RC	19,5% (47/241)	21,9% (54/247)	0%	24,1% (38/158)	36,4% (16/44)
Survie médiane sans rechute IC _{95%} calculée chez les patients ayant présenté une réponse globale	9,3 mois [6,7 ; 12,4]	10,5 mois [7,3 ; 12,3]	ND	ND	ND
Durée médiane de rémission (mois et IC _{95%})	N=67 10,4 mois [7,2 ; 15,2]	N=62 12,3 mois [9,0 ; 17,0]			
RCc	2,1% (2/241)	6,1% (15/247)	0%	5,7% (9/158)	13,6% (6/44)

ND : non disponible

¹³ La survie sans événement est définie comme le délai entre la randomisation et l'échec du traitement ou progression de la maladie ou rechute après obtention d'une rémission RC ou RCi ou décès ou perte de vue, selon l'événement survenant en premier.

Dans cette étude réalisée en ouvert, les données analysables à partir du questionnaire de qualité de vie EORTC QLQ-C30 n'ont concerné qu'au maximum 291 patients (azacitidine : 157/241 et traitement conventionnel : 134/247) parmi les 488 randomisés et ont diminué au cours des cycles, en particulier à la fin de l'étude (azacitidine : 87/241 et traitement conventionnel : 81/247). Par conséquent, aucune conclusion ne peut être tirée en termes de qualité de vie.

➤ *Autres résultats exploratoires sur les besoins en transfusions*

Les définitions retenues pour considérer un patient comme indépendant de transfusion ont été :

- à l'inclusion : l'absence de transfusion pendant les 56 jours (8 semaines) précédant la randomisation,
- pendant le traitement : l'absence de transfusion pendant au moins 56 jours consécutifs.
- Transfusions de globules rouges :
 - chez les patients initialement dépendants des transfusions globulaires, 38,5% (65/169) des patients du groupe azacitidine et 27,6% (45/163) du groupe traitement conventionnel sont devenus indépendants pendant la période de traitement. La durée médiane d'indépendance a été de 13,9 mois dans le groupe azacitidine et n'a pas été atteinte dans le groupe traitement conventionnel.
 - chez les patients initialement indépendants des transfusions de globules rouges, 55,6% (40/72) des patients du groupe azacitidine et 36,9% (31/84) du groupe traitement conventionnel ont conservé cette indépendance transfusionnelle pendant la période de traitement.
- Transfusions de plaquettes :
 - chez les patients initialement dépendants des transfusions de plaquettes, 40,6% (41/101) des patients du groupe azacitidine et 29,3% (24/82) du groupe traitement conventionnel sont devenus indépendants pendant la période de traitement. La durée médiane d'indépendance a été de 10,8 mois dans le groupe azacitidine et de 19,2 mois dans le groupe traitement conventionnel.
 - chez les patients initialement indépendants des transfusions de plaquettes, 72,1% (101/140) des patients du groupe azacitidine et 49,7% (82/165) du groupe traitement conventionnel ont conservé cette indépendance transfusionnelle pendant la période de traitement.

08.2 Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude AZA-AML-001

Chez des adultes ayant une LAM nouvellement diagnostiquée avec > 30 % de blastes médullaires, le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour événements indésirables a été de 46,6% (110/236) dans le groupe azacitidine et variable selon le traitement conventionnel : 0% avec traitement symptomatique optimal, 44,4% (68/153) avec la cytarabine et 26,2% (11/42) avec le protocole de chimiothérapie.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave a été de 79,7% (188/236) dans le groupe azacitidine et selon le traitement conventionnel : 75% (30/40) avec le traitement symptomatique optimal, 77,1% (118/153) avec la cytarabine et 64,3% (27/42) avec le protocole de chimiothérapie.

Les événements indésirables graves les plus fréquents dans le groupe azacitidine ont été : neutropénie fébrile (25%), pneumonie (20,3%) et pyrexie (10,6%). Les autres effets indésirables graves rapportés moins fréquemment dans le bras de traitement par l'azacitidine ont été notamment : septicémie (5,1 %), anémie (4,2 %), septicémie sur neutropénie (3,0 %), infection urinaire (3,0 %), thrombocytopénie (2,5 %), neutropénie (2,1 %), cellulite (2,1 %), vertiges (2,1 %) et dyspnée (2,1 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4 a été de 87,7% (207/236) dans le groupe azacitidine et selon le traitement conventionnel : 65% (26/40) avec le traitement symptomatique optimal, 92,2% (141/153) avec la cytarabine et 88,1% (37/42) avec le protocole de chimiothérapie.

Dans le groupe azacitidine, les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été : neutropénie fébrile (28%), neutropénie non fébrile (26,3%) et thrombocytopénie (23,7%). Ces événements ont été rapportés avec des pourcentages similaires dans les sous-groupes cytarabine et protocole de chimiothérapie.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 30\%$) lors du traitement par l'azacitidine ont été :

- d'ordre hématologique incluant des neutropénies fébriles (32,2%) et des neutropénies non fébriles (30,1%) (généralement de grade 3 ou 4) ;
- des événements gastro-intestinaux avec notamment des constipations (42%), des nausées (39,8%) et des diarrhées (36,9%) (généralement de grade 1 ou 2),
- des troubles généraux et anomalies au site d'administration, notamment des pyrexies (37,7% ; généralement de grade 1 ou 2).

Respectivement 70% et 67% des patients des bras azacitidine et traitement conventionnel ont été hospitalisés en raison d'un événement indésirable.

8.2.2 Données issues du RCP

Depuis la précédente évaluation, le RCP a été modifié notamment pour rajouter dans les rubriques :

- « Posologie et mode d'administration » :

« Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'azacitidine peut être administrée sans ajustement posologique initial »

- « Mise en garde spéciales et précaution d'emploi » :

« Affections cardiaques et pulmonaires

[...] Les données récentes d'une étude clinique chez des patients ayant des antécédents connus de maladie cardiovasculaire ou pulmonaire ont montré une augmentation significative de l'incidence des événements cardiaques avec l'azacitidine (voir rubrique 4.8). La prudence est donc recommandée en cas de prescription d'azacitidine chez ces patients. Un bilan cardio-pulmonaire doit être envisagé avant et pendant le traitement. »

Fasciite nécrosante

« Des cas de fasciite nécrosante, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par Vidaza. Le traitement par Vidaza doit être arrêté chez les patients qui développent une fasciite nécrosante et un traitement approprié doit être instauré immédiatement. »

Syndrome de lyse tumorale

« Les patients présentant des risques de syndrome de lyse tumorale sont ceux qui ont une charge tumorale élevée avant le traitement. Ces patients doivent être étroitement surveillés et les précautions appropriées doivent être prises. »

08.3 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les publications portant sur des registres ou programmes compassionnels mis en place en Europe. La portée de ces données pour l'évaluation de l'efficacité est restreinte dans la mesure où, notamment :

- ces données sont rétrospectives et non comparatives,
- elles concernent l'utilisation de l'azacitidine dans des situations plus larges que celle concernée par l'étude pivot AZA-AML-001 qui est limitée à la LAM nouvellement diagnostiquée et avec des blastes $> 30\%$,
- la posologie (dose fixe de 100 mg), la voie d'administration (IV), la durée de traitement (5 jours) sont parfois différentes de celles de l'AMM (75 mg/m² pendant 7 jours par voie S.C.).

Elles sont donc présentées uniquement à titre descriptif dans le tableau ci-après (y compris dans des sous-groupes proches de l'indication AMM).

Une recherche complémentaire a permis d'identifier d'autres publications^{14,15} qui suggèrent des résultats d'efficacité du même ordre que ceux présentés dans le tableau.

Tableau 4 : données observationnelles

	France ¹⁶	Autriche ¹⁷	Italie ¹⁸		Hollande ¹⁹	
LAM (selon la définition de l'OMS)						
Effectif	149	302	Population totale N=82	Sous-groupe : nouvellement diagnostiqué N=35	Population totale N=55	Sous-groupe : ≥ 30% de blastes N=17
nouvellement diagnostiquée	149 (100%)	139 (46%)	35	35	55	17
non nouvellement diagnostiquée	-	163 (54%)	47	-	-	-
Age médian	74 ans	73 ans	72 ans	77 ans	73 ans	75 ans
Risque cytogénétique						
intermédiaire	79 (53%)	201 (67%)	44 (54%)	13 (37%)	33 (64%)	12 (71%)
défavorable	60 (40%)	57 (19%)	18 (22%)	8 (23%)	17 (33%)	5 (29%)
Blastose médullaire						
20% - 30%	62 (42%)	130 (43%)	ND	16 (46%)	Médiane : 25%	-
> 30%	87 (58%)	172 (57%)	ND	19 (54%)	17 (31%)	médiane : 48%
Eligibilité à une chimiothérapie intensive						
oui	0%	ND	0%	ND	ND	ND
non	100%	ND	100% (absence d'alternative thérapeutique)	ND	ND	ND
Résultats exploratoires d'efficacité						
Réponse complète (RC) ou RCi	34 (23%)	ND	11 (31%)	16 (20%)	17 (31%)	5 (30%)
Médiane de survie globale IC _{95%}	9,4 mois [6,5 ; 10,9]	9,6 mois [8,5 ; 10,7]	ND	9 mois ND	12,3 mois [7,8 ; 18]	11,7 mois [1,5 ; NA]

ND : non documenté ; NA : non atteint

¹⁴ Almeida A, Ferreira AR, Costa MJ et al. Clinical outcomes of AML patients treated with Azacitidine in Portugal: A retrospective multicenter study. Leuk Res Rep. 2017, 7:6-10.

¹⁵ Anil Tombak, Mehmet Ali Uçar, Aydan Akdeniz et al. The Role of Azacitidine in the Treatment of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: Results of a Retrospective Multicenter Study Turk J Hematol 2016;33:273-280

¹⁶ Thépot S, Itzykson R, Seegers V et al ; Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM), Acute Leukemia French Association (ALFA) ; Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës ; Maladies du Sang (GOELAMS). Azacitidine in untreated acute myeloid leukemia : a report on 149 patients. Am J Hematol 2014;89(4):410-416

¹⁷ Pleyer L, Burgstaller S, Girschikofsky M et al. Azacitidine in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group. Ann Hematol 2014;93(11):1825-1838

¹⁸ Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A et al. Azacitidine for the treatment of patients with acute myeloid leukemia. Cancer 2012;118:1014-22

¹⁹ Van der Helm LH, Veeger NJGM, van Marwijk Kooy M et al. Azacitidine results in comparable outcome in newly diagnosed AML patients with more or less than 30% of marrow blasts. Leukemia Research 2013;37:877-82

08.4 Résumé & discussion

L'extension d'indication validée par l'AMM de VIDAZA (azacitidine) dans le traitement de la LAM avec plus de 30% de blastes médullaires chez des adultes inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques est fondée sur une étude de phase III réalisée chez des patients âgés de 65 ans ou plus ayant une LAM nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire et ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'azacitidine (N=241) par rapport à un traitement conventionnel (N=247) comportant 3 options dont le choix était laissé à l'appréciation du médecin avant la randomisation :

- soit un protocole de chimiothérapie (N=44) : comportant un cycle d'induction associant de la cytarabine à une anthracycline selon un schéma « 7+3 » suivi d'un ou deux cycles de consolidation associant de la cytarabine à l'anthracycline administrée en induction
- soit un traitement par cytarabine à faible dose (N=158) : 20 mg/m² deux fois par jour SC pendant 10 jours par cycle de 28 jours,
- soit l'absence de traitement actif (N=45).

Une population hétérogène de 488 patients a été randomisée, avec 241 patients dans le groupe azacitidine et 247, dans le groupe traitement conventionnel. Cette étude a inclus des sujets âgés (75 ans en médiane), ayant des comorbidités (au moins une à l'inclusion dans plus de 70% des cas) et un score ECOG 0 (23%), 1 (54%) ou 2 (23%). La LAM nouvellement diagnostiquée était sans spécificité particulière dans moins de deux tiers des cas et avec des caractéristiques de myélodysplasies dans environ un tiers des cas. Au total, 17,8% des patients avaient un antécédent de SMD. Le risque cytogénétique était intermédiaire chez environ 2/3 des patients et défavorable chez environ 1/3 des patients. La blastose médullaire était d'environ 70% à l'inclusion.

Parmi les patients randomisés dans le groupe traitement conventionnel (N=247), la majorité (64%) a reçu de la cytarabine à faible dose (selon le choix de l'investigateur avant la randomisation).

Lors de l'analyse finale de la survie globale, après un suivi médian de 24,4 mois, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement sur le critère de jugement principal : la médiane de survie globale a été de 10,4 mois dans le groupe azacitidine et de 6,5 mois dans le groupe traitement conventionnel, HR=0,85 IC_{95%} [0,69 ; 1,03], p stratifié=0,1, NS. Dans la population ITT, 394 décès (80,7%) ont été observés : 193 (80,1%) dans le groupe azacitidine et 201 (81,4%) dans le groupe traitement conventionnel.

Cette étude n'a pas atteint son objectif principal pour la démonstration de supériorité de l'azacitidine versus un traitement conventionnel (comprenant 3 options au choix de l'investigateur).

Les résultats sur les autres critères de jugement secondaires sont donnés à titre d'information (azacitidine versus traitement conventionnel) :

- survie globale à un an : 46,5% versus 34,3%,
- médiane de survie sans événement : 6,7 mois versus 4,8 mois
- réponse globale (RC et RCi) : 27,8% versus 25,1%
- survie sans rechute chez les patients ayant présenté une RC ou RCi : 9,3 mois versus 10,5 mois
- réponse complète cytogénétique : 2,1% versus 6,1%.

Une proportion plus élevée de patients a été indépendante des transfusions mais avec une durée d'indépendance plus courte. Aucune conclusion en qualité de vie ne peut être tirée dans cette étude réalisée en ouvert.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour événements indésirables a été de 46,6% (110/236) dans le groupe azacitidine et variable selon le traitement conventionnel : 0% avec traitement symptomatique optimal, 44,4% (68/153) avec la cytarabine et 26,2% (11/42) avec le protocole de chimiothérapie.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4 a été de 87,7% (207/236) dans le groupe azacitidine et selon le traitement conventionnel : 65% (26/40) avec le traitement symptomatique optimal, 92,2% (141/153) avec la cytarabine et 88,1% (37/42)

avec le protocole de chimiothérapie. Dans le groupe azacitidine, les événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ont été : neutropénie fébrile (28%), neutropénie non fébrile (26,3%) et thrombocytopénie (23,7%). Ces événements ont été rapportés avec des pourcentages similaires dans les sous-groupes cytarabine et protocole de chimiothérapie.

Respectivement 70% et 67% des patients des bras azacitidine et traitement conventionnel ont été hospitalisés en raison d'un événement indésirable.

Depuis la précédente évaluation, le RCP a été modifié pour rajouter des mises en garde concernant une augmentation significative de l'incidence des événements cardiaques avec l'azacitidine chez des patients ayant des antécédents connus de maladie cardiovasculaire ou pulmonaire.

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

- l'objectif principal de cette étude de phase III n'a pas été atteint chez des patients âgés de 65 ans et plus ayant une LAM nouvellement diagnostiquée (démonstration de la supériorité de l'azacitidine, en termes de survie globale, non concluante, par rapport à la prise en charge habituelle),
- les analyses notamment post-hoc fournies sont de nature exploratoire et que le seul résultat valide au plan méthodologique est celui obtenu sur le critère principal par l'utilisation du test du log-rank,
- l'absence de donnée chez les patients âgés de moins de 65 ans alors que l'AMM inclut cette population depuis la suppression de la limite d'âge dans le libellé d'indication,
- l'absence de donnée comparative chez les patients ayant une LAM en rechute ou réfractaire.

Par conséquent, sur la base des données disponibles issues d'une seule étude de phase III n'ayant pas démontré la supériorité de VIDAZA par rapport aux traitements conventionnels, cette spécialité ne peut apporter de réponse au besoin de santé publique identifié dans le traitement de la LAM avec plus de 30% de blastes médullaires.

Au total, d'autres études sont nécessaires pour évaluer la quantité d'effet de VIDAZA (azacitidine) et sa place dans le traitement de la LAM, avec plus de 30% de blastes, chez les patients âgés ou non et selon leur éligibilité ou non à la chimiothérapie d'induction.

08.5 Programme d'études

Le laboratoire a indiqué dans son dossier qu'une étude de phase II multicentrique en ouvert est actuellement en cours chez des enfants ayant un syndrome myélodysplasique avancé nouvellement diagnostiqué ou une leucémie myélomonocytaire juvénile avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique, le titulaire de l'AMM a accepté de réaliser une étude multicentrique, randomisée, ouverte pour évaluer l'azacitidine comparé à aucun traitement anticancéreux chez des enfants et des adultes jeunes ayant obtenu une réponse complète après le traitement de la LAM mais présentant une rechute moléculaire d'une LAM en première rémission complète (fin d'étude prévue en mai 2024).

De plus, une recherche complémentaire a retrouvé plusieurs études portant sur l'azacitidine dans des différentes situations (1^{ère} ligne, en rechute, en entretien, en traitement de rattrapage), en monothérapie ou en association, notamment une étude de phase III (QUAZAR AML-001 ou CC-486-AML-001) évaluant une présentation orale d'azacitidine en traitement d'entretien.

En réponse à une demande complémentaire de la HAS, le laboratoire CELGENE a confirmé qu'il développe en effet une forme orale de l'azacitidine qui fait aujourd'hui l'objet de deux études de phase 3 :

- dans le traitement d'entretien après induction dans la LAM (étude CC-486-AML-001),

- dans le traitement des patients ayant un syndrome myélodysplasique (SMD) de risque faible associé à une thrombocytopénie et une dépendance transfusionnelle (étude AZA-MDS-003).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la LAM, avec plus de 30% de blastes médullaires diffère selon l'éligibilité ou non à une chimiothérapie d'induction associant de la cytarabine à une anthracycline.

Chez les sujets candidats à la chimiothérapie d'induction, l'éligibilité à l'allogreffe ne peut être complètement déterminée d'emblée. En effet, outre la disponibilité d'un greffon, elle dépend notamment de l'obtention d'une rémission complète à l'issue de la chimiothérapie d'induction.

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

Dans ces situations, les recommandations ESMO de 2013 ainsi que les recommandations américaines plus récentes (NCCN 2016) préconisent plusieurs options : les meilleurs soins de support ou un traitement systémique palliatif qui comporte soit la cytarabine à faible dose (en S.C.) ou un agent déméthylant tel que la décitabine ou l'azacitidine.

Place de VIDAZA dans la stratégie thérapeutique

En l'absence :

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

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

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

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- mal établi chez les sujets âgés de 65 ans et plus ayant une LAM nouvellement diagnostiquée compte tenu de données disponibles limitées à une seule étude et du caractère non concluant de cette étude pivot sur le critère de jugement principal ;

- non établi chez les sujets âgés de moins de 65 ans ayant une LAM nouvellement diagnostiquée et chez les sujets ayant une LAM en rechute ou réfractaire, en l'absence de donnée comparative (cf paragraphe Résumé & Discussion).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

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

► La place de VIDAZA (azacitidine) n'est pas établie dans la prise en charge actuelle de la LAM, avec plus de 30% de blastes médullaires, chez l'adulte âgé ou non et inéligible à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (cf paragraphe 9).

► Il existe des alternatives médicamenteuses en particulier dans le cadre d'une LAM nouvellement diagnostiquée :

- chez les patients éligibles à une chimiothérapie d'induction : le protocole de chimiothérapie à base de cytarabine et d'anthracycline
- chez les patients inéligibles à une chimiothérapie d'induction : notamment l'aracytine à faible dose en S.C..

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VIDAZA 25 mg/ml, poudre pour suspension injectable est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'extension d'indication de l'AMM, c'est-à-dire chez des adultes inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et ayant une LAM avec > 30% de blastes médullaires selon la classification de l'OMS.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

010.3 Population cible

Sans objet

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

**Comparaison des sous-types de SMD des classifications FAB et OMS
(adaptée d'après Harris et coll., 1999.)**

Sous-type FAB	Sous-type OMS	Caractéristiques cliniques
Anémie réfractaire (AR)	AR	< 1% de blastes dans le sang, < 5% de blastes dans la moelle osseuse
AR sidéroblastique idiopathique acquise (ARSIA ou ASIA)	ASIA	Idem AR plus > 15% de sidéroblastes en couronne
	SMD avec del(5q) isolée	< 5% blastes dans le sang et la moelle osseuse, pas de corps d'Auer, del(5q) isolée
	Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée (CRDM)	Caractères dysplasiques affectant deux lignées cellulaires ou plus
	CRDM avec sidéroblastes en couronne (CRDM-SC)	
AR avec excès de blastes (AREB)	AREB-1 AREB-2	<u>FAB</u> < 5% blastes dans le sang, 5 - 20% blastes dans la moelle osseuse <u>OMS*</u> AREB-1: 5–9% blastes dans la moelle osseuse; AREB-2: 10–19% blastes dans la moelle osseuse, présence possible de corps d'Auer
Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)	<i>Reclassée en syndromes myélodysplasiques/syndromes myéloprolifératifs</i>	Idem AREB plus monocytose périphérique
AREB en transformation (AREB-t)	Exclu de la classification OMS	≥ 5% blastes dans le sang, 21–30% blastes dans la moelle osseuse, présence possible de corps d'Auer
	SMD non classables (SMD-NC)	Dysplasie monolignée granulocytaire ou mégacaryocytaire < 5% blastes, absence de corps d'Auer
Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)	Redéfinition de la LAM**	FAB ≥ 30% blastes OMS ≥ 20% blastes

FAB = classification Franco-Américano-Britannique; SMD = syndromes myélodysplasiques; OMS = Organisation Mondiale de la Santé.

*La classification OMS définit deux types d'AREB : AREB-1 et AREB-2.

** Dans la classification de l'OMS, la LAM est cliniquement similaire à l'AREB-t de la classification FAB, les patients présentant une dysplasie multilignée et des cytopénies prédominantes (Greenberg et coll., 2000).

Analyses exploratoires

- Dans les analyses en sous-groupes, notamment âge (< 75 ans et ≥ 75 ans), indice de performance ECOG (0 ou 1 et 2), risque cytogénétique lors de l'inclusion (intermédiaire et défavorable), classification OMS de la LAM (incluant LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies), numération leucocytaire lors de l'inclusion ($\leq 5 \times 10^9/L$ et $> 5 \times 10^9/L$), taux de blastes médullaires lors de l'inclusion ($\leq 50\%$ et $> 50\%$) et antécédents de SMD, les résultats ont été cohérents avec ceux obtenus dans l'analyse principale.
- Les résultats observés en fonction du traitement présélectionné par l'investigateur avant la randomisation (absence de traitement actif, cytarabine à faible dose, protocole de chimiothérapie) sont présentés à titre informatif dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : analyse exploratoire de la survie globale (OS) en sous-groupes selon le traitement présélectionné par l'investigateur avant la randomisation

Sous-groupes en fonction du traitement sélectionné avant randomisation	absence de traitement actif		cytarabine à faible dose		protocole de chimiothérapie	
	Traitement de l'étude Azacitidine (n=44)	Traitement conventionnel (n=45)	Azacitidine (n=154)	Traitement conventionnel (n=158)	Azacitidine (n=43)	Traitement conventionnel (n=44)
Décès, n (%)	38 (86,4)	42 (93,3)	124 (80,5)	126 (79,7)	31 (72,1)	33 (75,0)
Médiane de OS	5,8 mois	3,7 mois	11,2 mois	6,4 mois	13,3 mois	12,2 mois
IC _{95%}	(3,6-9,7)	(2,8-5,7)	(8,8-13,4)	(4,8-9,1)	(7,2-19,9)	(7,5-15,1)
Hazard ratio IC _{95%}	0,60 [0,38-0,95]		0,90 [0,70-1,16]		0,85 [0,52-1,38]	
p (test du log-rank non stratifié)	0,0288		0,4270		0,5032	

- Les résultats observés en censurant les patients à la date d'utilisation de tout traitement ultérieur ou de tout traitement hypométhylant et l'analyse de l'impact des censures liées au retrait du consentement durant la période de suivi sont présentés à titre informatif dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : analyses de sensibilité avec censures

	Azacitidine	Traitement conventionnel	HR (azacitidine vs traitement conventionnel)	p bilatéral stratifié
Censure à la date d'instauration d'un traitement ultérieur				
Médiane de survie	12,1 mois	6,9 mois	0,76	0,02
IC _{95%}	[9,2-14,2]	[5,1-9,6]	[0,60-0,96]	
Censure à la date d'instauration d'un traitement hypométhylant				
Médiane de survie	10,4 mois	6,6 mois	0,84	0,11
IC _{95%}	[8-12,6]	[5,1-9]	[0,69-1,04]	
Retrait du consentement durant la période de suivi considéré comme un événement				
Médiane de survie	10,4	6,3	0,84	0,08
IC _{95%}	[7,6-12,6]	[4,8-8,3]	[0,69-1,02]	

Autres analyses exploratoires post hoc

Dans le but d'estimer l'effet de l'azacitidine versus les traitements conventionnels en explorant des facteurs de confusion, plusieurs modélisations ont été réalisées avec ou sans ajustement sur des caractéristiques²⁰ des patients et de la maladie à l'inclusion et/ou sur les traitements ultérieurs. Les résultats ont suggéré des HR (azacitidine vs traitement conventionnel) compris entre 0,69 et 0,80 (avec une borne supérieure de l'IC inférieure à 1) selon la modélisation réalisée [modèle à risque proportionnel de Cox, méthode de censure spécifique avec correction IPCW (Inverse Ponderation Censoring Weighting), méthode d'imputation par régression].

Ces données obtenues à partir de modélisations ne sont pas de nature à tirer une conclusion robuste sur l'impact de VIDAZA sur la survie globale du fait que ces résultats post-hoc sont issus de modèles. En effet, le modèle IPCW est sujet à un biais important en raison, notamment :

- de la non prise en compte des informations après cross-over,
- de l'impossibilité de vérifier la validité de l'hypothèse « absence de facteur de confusion non mesuré » sur laquelle repose cette modélisation.

²⁰ Age, score ECOG, risque cytogénétique, traitement conventionnel pré sélectionné par l'investigateur, LAM avec caractéristiques de myélodysplasies, origine géographique et pourcentage de blastes