

Infos/Nouvelle voie orale :

06/2021 : **AMM** octroyée à la spécialité Onureg® (azacitidine) **comprimé** dans le traitement d'entretien après induction dans la LAM.



Pour plus d'informations concernant les génériques/hybrides de ce médicament, se référer au document veille JP.

Indications AMM

- **Syndrome myélodysplasique (SMD)** de risque **intermédiaire-2 ou élevé** selon l'index pronostique international (International Prognostic Scoring System, **IPSS**¹) chez les patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

AMM européenne

■ Vidaza® : 17/12/2008

Avis de la transparence (HAS)

■ Vidaza® : 29/04/2009

Agrément aux collectivités

■ Vidaza® : 20/01/2009 et 11/08/2009

Liste en sus

■ Vidaza® : 03/09/2009

- Vidaza® : **SMR important**. Traitement à visée palliative, de première intention lorsqu'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ne peut être réalisée.

ASMR II (importante) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle des adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Pertinence scientifique :

- Etude AZA-001 (Fenaux et al. 2009) : randomisée, ouverte, comparant l'azacitidine (n=179) à un traitement conventionnel comportant 3 options : absence de traitement actif (n=105), cytarabine (n=49), chimiothérapie standard (cytarabine+anthracycline, n=25) chez des patients atteints d'un SMD à risque intermédiaire-2 ou élevé, anémie réfractaire avec excès de blastes, anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T) et leucémie myélomonocytaire chronique.

La médiane de survie globale (critère principal) a été de 24,5 mois dans le groupe azacitidine *versus* 15 mois dans le groupe traitement conventionnel (p=0,0001). A deux ans, le taux de survie globale a été de 50,8% dans le groupe azacitidine *versus* 26,2% dans le groupe conventionnel (p<0,0001).

- **NICE recommandations 2011** : *Analyse critique des données disponibles, en termes d'efficacité clinique, des rapports bénéfice/risque et coût/efficacité et évaluation de la qualité de vie. Conclusion du NICE : traitement cliniquement efficace dans les syndromes myélodysplasiques, LMMC et LAM. Comparée avec les autres options thérapeutiques, l'azacitidine a été associée à moins de fatigue, moins d'hospitalisations dues aux infections, diminution des besoins transfusionnels (sang et plaquettes) et augmentation de la performance dans les activités journalières. Dans une analyse en sous-groupes, la moyenne de survie globale était plus élevée chez les patients sous azacitidine. Les effets indésirables (cytopénies, myélosuppression) sont généralement bien tolérés.*

- **HAS/ Guide ALD SMD Octobre 2018**

- **Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)** avec 10-29% de blastes médullaires sans syndrome myéloprolifératif, chez les patients adultes non éligibles pour une transplantation de CSH

AMM européenne

■ Vidaza® : 17/12/2008

¹ <http://reference.medscape.com/calculator/myelodysplastic-syndrome-ipss>

- Avis de la transparence (HAS)** ■ Vidaza®: 29/04/2009
Agrément aux collectivités ■ Vidaza® : 20/01/2009 et 11/08/2009
Liste en sus ■ Vidaza® : 03/09/2009

- Vidaza : **SMR important**. Traitement à visée palliative, de première intention lorsqu'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ne peut être réalisée.

ASMR II (importante) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Pertinence scientifique :

- Fenaux et al. 2009 (voir détails plus haut)
- **NICE recommandations 2011** (voir détails plus haut)

- **Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) avec 20-30% de blastes** et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'OMS, chez **les adultes** non éligibles pour une transplantation de CSH

- AMM européenne** ■ Vidaza® : 17/12/2008
Avis de la transparence (HAS) ■ Vidaza® : 29/04/2009
Agrément aux collectivités ■ Vidaza®: 20/01/2009 et 11/08/2009
Liste en sus ■ Vidaza® : 03/09/2009

- Vidaza : **SMR important**. Traitement à visée palliative, de première intention lorsqu'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ne peut être réalisée.

ASMR II (importante) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle des patients adultes non éligibles pour une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Pertinence scientifique :

- Fenaux et al. 2009 (voir détails plus haut)
- **NICE recommandations 2011** (voir détails plus haut)

- **LAM avec un taux de blastes médullaires supérieur à 30%** (selon la classification de l'OMS), chez des adultes, non éligibles pour une transplantation de CSH

- AMM européenne** ■ Vidaza® : 28/10/2015
Avis de la transparence (HAS) ■ Vidaza®: 21/06/2017
Agrément aux collectivités ■ Non
Liste en sus ■ Non

- Vidaza : **SMR insuffisant** pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

Pertinence scientifique :

► **Etude AZA-AML-001**(Dombret et al. 2015): phase 3, multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant l'azacitidine comparé aux stratégies thérapeutiques standards (*Chimiothérapie intensive avec cytarabine + anthracycline ou cytarabine en monothérapie à faible dose*) dans le traitement de 488 patients âgés de 65 ans ou plus, nouvellement diagnostiqués avec la leucémie myéloïde aiguë. La médiane de survie globale a été augmenté par l'azacitidine vs comparateur: 10,4 mois (IC95%: [8.0-12.7 mois]) vs 6,5 mois (IC 95%: [5.0-8.6 mois]). Les taux de survie à un an avec l'azacitidine et comparateurs étaient respectivement de 46,5% et 34,2%.

AUTORISATION D'ACCES PRECOCE (AAP) POST-AMM MIROIR

AAP attribuée à une spécialité en association à l'azacitidine. Cette indication n'est pas mentionnée dans les RCP/PUT-RD de l'azacitidine à ce jour.

Concernant la prise en charge de l'azacitidine cf. « Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus » (Notice ministérielle, Août 2021 et document explicatif OMEDIT IDF)

- **Traitement, en association au Venclyxto®, des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligible à une chimiothérapie intensive.**

La spécialité Venclyxto® fait actuellement l'objet d'une AAP post-AMM dans cette indication en association au Vidaza® (cf. référentiel des ATU/accès précoce).

AMM européenne	■ Venclyxto® : 19/05/2021
Avis de la transparence (HAS)	■ Venclyxto® : <u>30/06/2021</u>
Agrément aux collectivités	■ Venclyxto® : Non
Inscription liste en sus	■ Venclyxto® : Non

- **Avis Venclyxto® : SMR important, ASMR III** par rapport à l'azacitidine en monothérapie.

Pertinence scientifique :

► **Etude VIALE-A** : (DiNardo et al. 2020). Etude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle, évaluant la supériorité de l'association vénétoclax + azacitidine (n = 286) vs l'association placebo + azacitidine (n = 145) chez des patients atteints de LAM naïfs de traitement et qui sont inéligibles à la chimiothérapie d'induction (patient de plus de 75 ans et/ou présentant une insuffisance cardiaque traitée ou une FE < 50% ou un angor chronique stable et/ou ECOG de 2 ou 3 et/ou un DLCO < 65% ou VEMS < 65%, toute autre comorbidité estimée incompatible avec une chimiothérapie intensive selon le médecin).

Après un suivi médian de 20,5 mois, une estimation ponctuelle du gain absolu de 5,1 mois de survie globale est observée en faveur du groupe vénétoclax + azacitidine (HRstratifié 0,66 [IC_{95%} : 0,52-0,85], p<0,001). La médiane de survie globale a été de 14,7 mois [IC_{95%} : 11,9-18,7] dans le groupe vénétoclax + azacitidine et de 9,6 mois [IC_{95%} : 7,4-12,7] dans le groupe placebo + azacitidine.

Au 01/10/2018, parmi les 226 patients analysés (147 dans le groupe vénétoclax et 79 dans le groupe placebo), une rémission complète (RC+RCi) a été constatée chez 96 patients du groupe vénétoclax + azacitidine (65% [IC_{95%} : 57-73]) et chez 20 patients du groupe placebo + azacitidine (25% [IC_{95%} : 16-36]), p<0,001 (inférieure au seuil prédéfini).

Références bibliographiques

- Dombret, Hervé, John F. Seymour, Aleksandra Butrym, Agnieszka Wierzbowska, Dominik Selleslag, Jun Ho Jang, Rajat Kumar, et al. 2015. « International Phase 3 Study of Azacitidine vs Conventional Care Regimens in Older Patients with Newly Diagnosed AML with >30% Blasts ». *Blood* 126 (3): 291-99. doi:10.1182/blood-2015-01-621664.
- Fenaux, Pierre, Ghulam J. Mufti, Eva Hellstrom-Lindberg, Valeria Santini, Carlo Finelli, Aristoteles Giagounidis, Robert Schoch, et al. 2009. « Efficacy of Azacitidine Compared with that of Conventional Care Regimens in the Treatment of Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes: A Randomised, Open-Label, Phase III Study ». *The Lancet. Oncology* 10 (3): 223-32. doi:10.1016/S1470-2045(09)70003-8.
- Steuber CP, et al. Therapy of refractory or recurrent childhood acute myeloid leukemia using amsacrine and etoposide with or without azacitidine: a Pediatric Oncology Group randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1521-5.