

**Taiho Oncology annonce la publication des résultats finaux de l'essai clinique de phase III ASCERTAIN portant sur l'utilisation d'une association orale à dose fixe de décitabine et de cédazuridine (INQOVI®) chez des patients atteints d'un SMD ou d'une LMMC**

**PRINCETON (New Jersey), le 23 janvier 2024** – Taiho Oncology inc. annonce la publication des résultats finaux de l'essai clinique pivot ASCERTAIN qui visait à comparer l'administration par voie orale d'une association à dose fixe de décitabine et de cédazuridine (INQOVI®) à l'administration de décitabine par voie intraveineuse chez des adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) à risque intermédiaire ou à risque élevé, y compris la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)<sup>1</sup>.

ASCERTAIN a été le premier essai de phase III à démontrer l'équivalence pharmacologique entre une formulation orale et une formulation intraveineuse d'un agent hypométhylant pour traiter des patients atteints d'un SMD ou d'une LMMC. Comme il est indiqué dans le numéro du 2 janvier 2024 de la revue *The Lancet Haematology*, la survie globale médiane de la population à l'étude était d'environ 32 mois<sup>1</sup>. De plus, le taux de réponse globale était de 62 % dans la population de patients en intention de traiter. Le pourcentage de patients ayant participé à cet essai qui ont ensuite reçu une greffe a atteint 20 %, dépassant ainsi les taux de greffe attendus chez les patients recevant des agents hypométhylants pour traiter un SMD ou une LMMC<sup>1</sup>.

Les résultats de l'étude en matière d'innocuité étaient comparables à ceux observés précédemment avec la décitabine par voie intraveineuse. Les effets indésirables survenus en cours de traitement les plus courants, à savoir la thrombocytopenie, la neutropénie et l'anémie, correspondaient aux effets indésirables auxquels l'on s'attend dans le cadre d'un traitement par agent hypométhylant administré par voie parentérale.

Les données de l'étude ont étayé l'approbation simultanée d'INQOVI® par la Food and Drug Administration des États-Unis et Santé Canada en juillet 2020 pour le traitement des patients adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) de novo et secondaire, antérieurement traité ou non, avec les sous-types hématologiques selon la classification franco-américano-britannique (anémie réfractaire, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, anémie réfractaire avec excès de blastes et leucémie myélomonocytaire chronique [LMMC]) et des groupes de risque intermédiaire-1, intermédiaire-2 et élevé définis par l'indice pronostique international (IPSS : International Prognostic Scoring System)<sup>2</sup>.

« Jusqu'à tout récemment, l'azacitidine et la décitabine, deux agents hypométhylants largement utilisés, étaient uniquement offertes sous forme parentérale, obligeant ainsi les patients atteints d'un SMD ou d'un LMMC à se rendre dans des centres de traitement pendant cinq à sept jours consécutifs, et ce, pour chaque cycle de traitement de 28 jours », a affirmé Guillermo Garcia-Manero, M.D., professeur au département de leucémie du service d'oncologie médicale du MD Anderson Cancer Center de l'Université du Texas, à Houston, et auteur principal de la publication. « L'étude ASCERTAIN a démontré que l'association à dose fixe de décitabine et de cédazuridine administrée par voie orale constitue une option de rechange à l'administration de décitabine par voie parentérale pour les patients aux prises avec ces maladies. La survie globale médiane de plus de 30 mois observée dans le cadre de l'étude ASCERTAIN par rapport aux témoins historiques est encourageante. »

« Les patients atteints d'un SMD ou d'une LMMC peuvent profiter de la commodité d'un traitement par agent hypométhylant à domicile qui pourrait possiblement réduire le nombre de visites médicales, de même que les déplacements associés », a ajouté Tehseen Salimi, M.D., titulaire d'une maîtrise en administration des services de santé, vice-présidente principale et cheffe des affaires médicales, Taiho Oncology inc.

## **Renseignements sur l'essai ASCERTAIN**

L'essai clinique de phase III ASCERTAIN consistait en une étude pharmacocinétique, multicentrique, menée en mode ouvert avec répartition aléatoire et permutation visant à comparer une association à dose fixe de décitabine (35 mg) et de cédazuridine (100 mg) en comprimé, administrée par voie orale une fois par jour pendant cinq jours lors d'un cycle de traitement de 28 jours, à la décitabine (20 mg/m<sup>2</sup>) administrée une fois par jour par perfusion intraveineuse d'une heure pendant cinq jours lors d'un cycle de 28 jours, au cours des deux premiers cycles de traitement chez des patients atteints d'un SMD ou d'une LMMC. À partir du troisième cycle, les patients ont continué à recevoir l'association de décitabine et de cédazuridine par voie orale. Le principal critère d'évaluation de l'étude était l'équivalence entre l'association de décitabine et de cédazuridine administrée par voie orale et la décitabine administrée par voie intraveineuse selon l'aire sous la courbe (ASC) cumulative sur 5 jours.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur ASCERTAIN, veuillez visiter la page suivante :

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03306264?term=cedazuridine&draw=3&rank=19> [en anglais seulement].

## **INDICATIONS**

L'association de décitabine et de cédazuridine, commercialisée sous le nom de marque INQOVI<sup>®</sup>, est indiquée pour le traitement des patients adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) de novo et secondaire, antérieurement traité ou non, avec les sous-types hématologiques selon la classification franco-américano-britannique (anémie réfractaire, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, anémie réfractaire avec excès de blastes et leucémie myélomonocytaire chronique [LMMC]) et des groupes de risque intermédiaire-1, intermédiaire-2 et élevé définis par l'indice pronostique international (IPSS : International Prognostic Scoring System)<sup>2</sup>.

INQOVI est le premier et le seul agent hypométhylant approuvé par la FDA et Santé Canada pour le traitement des adultes atteints d'un SMD à risque intermédiaire ou à risque élevé, y compris la LMMC.

La commercialisation d'INQOVI aux États-Unis et au Canada est assurée par Taiho Oncology inc. et Taiho Pharma Canada inc., respectivement.

## **RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR L'INNOUITÉ, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Myélosuppression**

Un traitement par INQOVI peut provoquer une myélosuppression grave et mortelle. Selon les valeurs obtenues en laboratoire, une thrombocytopenie nouvelle ou s'aggravant est survenue chez 82 % des patients, des grades de 3 ou 4 survenant chez 76 %. Une neutropénie est survenue chez 73 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 71 %. Une anémie est survenue chez 71 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 55 %. Une neutropénie fébrile est survenue chez 33 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 32 %. La myélosuppression (thrombocytopenie, neutropénie, anémie et neutropénie fébrile) est la cause la plus fréquente de réduction de la dose d'INQOVI ou d'interruption du traitement, deux mesures qui ont dû être prises chez 36 % des patients. Un arrêt permanent en raison de la myélosuppression (neutropénie fébrile) s'est produit chez 1 % des patients. La myélosuppression et l'aggravation de la neutropénie peuvent survenir plus fréquemment au courant du premier ou du deuxième cycle de traitement et n'indiquent pas nécessairement une progression du SMD sous-jacent.

Des complications infectieuses mortelles ou graves peuvent se produire à la suite d'un traitement par INQOVI. Une pneumonie est survenue chez 21 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 15 %. Une

septicémie est survenue chez 14 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 11 %. Une pneumonie mortelle s'est produite chez 1 % des patients, une septicémie mortelle est survenue chez 1 % des patients et un choc septique mortel chez 1 %.

Il convient d'effectuer des hémogrammes avant l'instauration du traitement par INQOVI, avant chaque cycle subséquent et comme cliniquement indiqué pour surveiller la réponse au traitement ainsi que la toxicité. Administrer des facteurs de croissance et des traitements anti-infectieux pour le traitement ou la prophylaxie, selon le cas. Reporter le cycle suivant et reprendre à la même dose ou à une dose réduite, selon les recommandations.

### **Toxicité embryofœtale**

INQOVI peut être nocif pour le fœtus. Il convient d'informer toute femme enceinte du risque auquel le fœtus peut être exposé. Il faut aussi conseiller aux patients d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et durant les six mois (femmes) ou les trois mois (hommes) suivant l'administration de la dernière dose.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables graves survenus chez au moins 5 % des patients comprenaient la neutropénie fébrile (30 %), la pneumonie (14 %) et la septicémie (13 %). Les effets indésirables mortels ont compris la septicémie (1 %), le choc septique (1 %), la pneumonie (1 %), l'insuffisance respiratoire (1 %) ainsi qu'un cas d'hémorragie cérébrale et un cas de mort soudaine.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20$  %) ont été la fatigue (55 %), la constipation (44 %), l'hémorragie (43 %), la myalgie (42 %), la mucite (41 %), l'arthralgie (40 %), la nausée (40 %), la dyspnée (38 %), la diarrhée (37 %), les éruptions cutanées (33 %), les étourdissements (33 %), la neutropénie fébrile (33 %), l'œdème (30 %), les maux de tête (30 %), la toux (28 %), la réduction de l'appétit (24 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (23 %), la pneumonie (21 %) et l'augmentation des transaminases (21 %). Les anomalies hématologiques de grade 3 ou 4 les plus courantes ( $\geq 50$  %) ont été une réduction du nombre de leucocytes (81 %), de plaquettes (76 %), de neutrophiles (71 %) et du taux d'hémoglobine (55 %).

### **UTILISATION AUPRÈS DE POPULATIONS PARTICULIÈRES**

#### **Allaitement**

En raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par INQOVI et pendant deux semaines après l'administration de la dernière dose.

#### **Insuffisance rénale**

Aucune modification de la dose d'INQOVI n'est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [CLcr] de 30 à 89 mL/min, selon la formule de Cockcroft-Gault). En raison des risques accrus de certains effets indésirables, il convient d'effectuer une surveillance fréquente des effets indésirables chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (CLcr : 30 à 59 mL/min). L'emploi d'INQOVI n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (CLcr : 15 à 29 mL/min) ou d'une maladie rénale au stade terminal (CLcr < 15 mL/min).

**Veuillez consulter les [renseignements posologiques complets](#) ci-joints.**

**À propos des syndromes myélodysplasiques (SMD) et de la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)**

Les syndromes myélodysplasiques constituent un groupe hétérogène de maladies des cellules souches hématopoïétiques caractérisées par des changements dysplasiques dans les cellules progénitrices myéloïdes, érythroïdes et mégacaryocytaires. Ils sont notamment associés à des cytopénies touchant au moins une des trois lignées cellulaires. L'incidence des SMD aux États-Unis est estimée à 10 000 cas par an, bien que l'on pense qu'ils seraient sous-diagnostiqués<sup>3,4</sup>. On estime que sa prévalence varierait de 60 000 à 170 000 cas aux États-Unis<sup>5</sup>. Les SMD peuvent évoluer en leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez un tiers des patients<sup>6</sup>. Le pronostic des personnes atteintes d'un SMD est sombre : les patients décèdent à la suite de complications associées aux cytopénies (infections et hémorragies) ou de l'évolution de la maladie en LMA.

La LMMC est une hémopathie maligne clonale de la cellule souche hématopoïétique caractérisée par une accumulation de monocytes anormaux dans la moelle osseuse et le sang. L'incidence de la LMMC aux États-Unis est d'environ 1 100 nouveaux cas par année<sup>7</sup> et la LMMC peut se transformer en LMA chez 15 à 30 % des patients<sup>8</sup>.

### **À propos de l'association à dose fixe de décitabine et de cédazuridine**

Ce produit consiste en une association à dose fixe de décitabine, un agent hypométhylant de l'ADN anticancéreux approuvé, et de cédazuridine<sup>3</sup>, un inhibiteur de la cytidine désaminase, administrée par voie orale<sup>4</sup>. En inhibant la cytidine désaminase dans l'intestin et le foie, l'association à dose fixe est conçue pour permettre l'administration de la décitabine par voie orale pendant cinq jours consécutifs au cours d'un cycle donné afin d'obtenir une exposition systémique comparable à celle de la décitabine administrée par voie intraveineuse pendant cinq jours.

L'association à dose fixe de décitabine et de cédazuridine administrée par voie orale a été évaluée dans le cadre d'une étude de confirmation de la dose et d'augmentation progressive de la dose (phase I/II) qui prenait appui sur les données pharmacocinétiques, ainsi que dans le cadre d'une étude de phase III visant à établir l'équivalence de l'exposition chez les patients atteints d'un SMD ou d'une LMMC, à savoir l'étude ASCERTAIN.

### **À propos de Taiho Oncology inc.**

Taiho Oncology inc. s'est donné pour mission d'améliorer la vie des patients atteints d'un cancer, de leur famille et de leurs aidants. L'entreprise se spécialise dans le développement et la commercialisation d'agents anticancéreux administrés par voie orale pour différentes tumeurs. Taiho Oncology offre une solide gamme de candidats cliniques à petites molécules ciblant les tumeurs solides et les hémopathies malignes, en plus de candidats cliniques supplémentaires en développement préclinique. Taiho Oncology est une filiale de Taiho Pharmaceutical Co. Itée, qui fait partie de Otsuka Holdings Co. Itée. Taiho Oncology, dont le siège social est situé à Princeton, au New Jersey, supervise les activités européennes et canadiennes de sa société mère, qui possède des installations à Zoug, en Suisse, et à Oakville, en Ontario (Canada).

Pour de plus amples renseignements, visitez le site [www.taihooncology.com](http://www.taihooncology.com).

Taiho Oncology, le logo de Taiho Oncology et INQOVI sont des marques déposées de Otsuka Holdings Co. Itée ou de ses sociétés affiliées.

### **Personne-ressource chez Taiho Oncology :**

Judy Kay Moore

574 526-2369

[jumoore@taihooncology.com](mailto:jumoore@taihooncology.com)

<sup>1</sup> Garcia-Manero G, McCloskey J, Griffiths EA, et coll. Oral decitabine-cedazuridine versus intravenous decitabine for myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia (ASCERTAIN): a registrational, randomised, crossover, pharmacokinetics, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2024;11(1):e15-e26. doi:10.1016/S2352-3026(23)00338-1

<sup>2</sup> L'association de décitabine et de cédazuridine administrée par voie orale (ASTX727) est approuvée aux États-Unis et au Canada pour le traitement des patients adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) de novo et secondaire, antérieurement traité ou non, avec les sous-types hématologiques selon la classification franco-américano-britannique (anémie réfractaire, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, anémie réfractaire avec excès de blastes et leucémie myélomonocytaire chronique [LMMC]) et des groupes de risque intermédiaire-1, intermédiaire-2 et élevé définis par l'indice pronostique international (IPSS : International Prognostic Scoring System). Voir les [renseignements posologiques](#) complets des États-Unis : <https://www.inqovi.com/pi>. Voir la monographie du produit : [https://www.taihopharma.ca/documents/33/INQOVI\\_Product\\_Monograph\\_FR.pdf](https://www.taihopharma.ca/documents/33/INQOVI_Product_Monograph_FR.pdf).

<sup>3</sup> Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2015; 90(9): 831-841.

<sup>4</sup> Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: Incidence and survival in the United States. *Cancer.* 2007; 109(8): 1536–1542.

<sup>5</sup> Cogle C. Incidence and burden of the myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015; 10(3): 272-281.

<sup>6</sup> Shukron O, Vainstein V, Kündgen A, Germing U, Agur Z. Analyzing transformation of myelodysplastic syndrome to secondary acute myeloid leukemia using a large patient database. *Am J Hematol.* 2012; 87: 853–860.

<sup>7</sup> Key statistics about chronic myelomonocytic leukemia. Site Web de l'American Cancer Society Web. En ligne : <https://www.cancer.org/cancer/types/chronic-myelomonocytic-leukemia/about/key-statistics.html>. Consulté le 22 novembre 2023.

<sup>8</sup> What is chronic myelomonocytic leukaemia (CMML)? Site Web de Cancer Research UK. En ligne : <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/other-conditions/chronic-myelomonocytic-leukaemia-cmml/what-is-cmml>. Consulté le 22 novembre 2023.

###