

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

# TASIGNA (nilotinib), inhibiteur de tyrosine kinase

## Progrès thérapeutique mineur par rapport à GLIVEC dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chromosome Ph+ en phase chronique

### L'essentiel

- ▶ TASIGNA est désormais indiqué en traitement de première ligne de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique, nouvellement diagnostiquée.
- ▶ Un progrès mineur a été démontré avec TASIGNA par rapport à GLIVEC (imatinib), avec un recul limité à un an. Aucun avantage en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie n'a été démontré.

### Indication préexistante

- TASIGNA était déjà indiqué dans la LMC Ph+ en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

### Stratégie thérapeutique

- En l'absence de traitement, la LMC évolue en trois phases dont la durée médiane est décroissante : une phase chronique de 4 à 5 ans, une phase accélérée de 12 à 18 mois et une phase blastique, terminale, de 3 à 6 mois. L'objectif du traitement est de retarder le passage de la phase chronique à la phase accélérée, puis à la phase blastique. Le traitement de référence de la LMC en première ligne est une monothérapie par imatinib (GLIVEC). En cas de rémission moléculaire complète durable après au moins 2 ans d'imatinib, la question de l'arrêt de ce médicament se pose. Toutefois, certaines LMC traitées par imatinib deviennent résistantes et évoluent vers une phase d'accélération et de transformation aiguë. A 2 ans, l'estimation de cette résistance est d'environ 10 % au moins dans la phase chronique, 40 à 50 % dans la phase accélérée et 80 % dans la phase blastique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
TASIGNA, comme l'imatinib, constitue un traitement de première ligne de la LMC. Les données de comparaison issues d'une étude avec un suivi court (un an) vont dans le sens d'une meilleure performance par rapport à l'imatinib. Cela ne permet pas d'affirmer l'intérêt de sa substitution à l'imatinib.

### Données cliniques

Dans une étude randomisée en ouvert, nilotinib 600 mg ou 800 mg/j a été comparé à imatinib 400 mg /j en première ligne de traitement chez des patients ayant une LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée. Les 846 patients randomisés ont été affectés dans le groupe nilotinib 600 mg (n = 282), le groupe nilotinib 800 mg (n = 281) et le groupe imatinib 400 mg/j (n = 283).

- Le pourcentage de réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois (critère principal) a été plus élevé dans les groupes nilotinib 600 mg (44,3 %) et 800 mg (42,7 %) que dans le groupe imatinib (22,3 %),  $p < 0,0001$ . La survie sans progression et la survie globale (peu d'événements ont été enregistrés) n'ont pas été différentes entre les trois groupes. Il en est de même pour la réponse hématologique complète confirmée à 3 mois et à 12 mois (89,7 %, 88,6 % et 93,3 % respectivement avec nilotinib 600 mg, 800 mg et imatinib). A 12 mois, 14 patients ont évolué vers une phase accélérée ou une crise blastique : 11 dans le groupe imatinib, 2 dans le groupe nilotinib 600 mg et 1 dans le groupe nilotinib 800 mg (différence significative en faveur des groupes nilotinib).

- Les données de tolérance sont limitées du fait d'un suivi court de l'étude. Les événements indésirables plus fréquemment rapportés avec nilotinib qu'avec imatinib ont été une augmentation des ALAT (9,0 % et 3,9 % avec nilotinib 600 mg et nilotinib 800 mg, 2,5 % avec imatinib) et un allongement de l'intervalle QT > 30 ms (26 % avec nilotinib et 18 % avec imatinib).
- Compte tenu de la durée d'évolution des trois phases de la LMC, une année de recul paraît insuffisante pour évaluer la supériorité du nilotinib par rapport à l'imatinib.

## Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par TASIGNA est important.
- Compte tenu de la supériorité de TASIGNA par rapport à l'imatinib sur un critère intermédiaire biologique (réponse moléculaire majeure) et d'un recul limité à un an, la Commission de la transparence considère que TASIGNA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) par rapport à l'imatinib, en termes d'efficacité dans le traitement de première ligne de la LMC chromosome Philadelphie positif en phase chronique.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

