



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

dasatinib

SPRYCEL 20 mg, comprimés pelliculés

Boite de 60 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée (CIP : 34009 377 637 9 0)

Flacon de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34 009 377 635 6 1)

SPRYCEL 50 mg, comprimés pelliculés

Boite de 60 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée (CIP : 34009 377 641 6 2)

Flacon de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34 009 377 638 5 1)

SPRYCEL 70 mg, comprimés pelliculés

Boite de 60 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée (CIP : 34009 377 644 5 2)

Flacon de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34 009 377 642 2 3)

SPRYCEL 100 mg, comprimés pelliculés

Boite de 30 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée (CIP : 34009 391 595 8 4)

Flacon de 30 comprimés pelliculés (CIP : 34009 391 594 1 6)

SPRYCEL 140 mg, comprimés pelliculés

Boite de 30 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée (CIP : 34009 494 617 4 5)

Flacon de 30 comprimés pelliculés (CIP : 34009 494 616 8 4)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	L01XE06 (inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« SPRYCEL est indiqué chez des patients adultes atteints de :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate.▪ Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur. » <p>SPRYCEL dispose également d'une AMM en première ligne de traitement de la LMC à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique qui n'est pas remboursable (Cf. contexte).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20 novembre 2006
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie, hématologie ou médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement PGR associé
Classification ATC	2017 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine kinase L01XE06 dasatinib

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 1^{er} novembre 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 20 avril 2016, la commission a considéré que le SMR de SPRYCEL restait important dans les indications suivantes :

- LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate.
- Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.

L'extension d'indication obtenue le 06/12/2010 en première ligne de traitement des patients atteints de LMC à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique a fait l'objet d'un projet d'avis rendu par la commission de la Transparence le 18/01/2012, dans lequel elle a conclu à un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. Le laboratoire a retiré sa demande de remboursement en date du 26/01/2012, par conséquent, cette indication en première ligne n'est pas concernée par le présent avis.

SPRYCEL a également obtenu le 02/07/2018 une AMM européenne dans le traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée ou en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Cette extension d'indication fera l'objet d'un avis d'inscription séparé.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« **SPRYCEL est indiqué chez des patients adultes atteints de :**

- Leucémie myéloïde chronique (LMC) à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- **LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate.**
- **Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.**

SPRYCEL est indiqué chez les patients pédiatriques atteints de :

- LMC Ph+ en phase chronique (LMC Ph+ PC) nouvellement diagnostiquée ou LMC Ph+ PC en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Les nouvelles données d'efficacité fournies par le laboratoire dans le traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique résistants ou intolérants à l'imatinib résident dans les résultats à 7 ans de l'étude CA180-034¹. Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, de non infériorité, en ouvert, dont les résultats du suivi à 5 ans ont été soumis à la Commission lors du dernier renouvellement d'inscription. L'objectif principal était de comparer deux schémas d'administration du dasatinib (monoprise vs double prise quotidienne) en termes de réponse cytogénétique majeure (RCyM).

Ces données n'évaluant pas l'efficacité intrinsèque de SPRYCEL, elles ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité dans la prise en charge de la LMC Ph+ en phase accélérée ou blastique et dans la LAL Ph+.

04.2 Tolérance

► Les nouvelles données de tolérance fournies par le laboratoire sont issues des rapports d'évaluation européens du PRAC pour les PBRER n° 3, 4 et 5 couvrant la période du 28/06/2014 au 27/06/2017. A cette date, l'exposition cumulée au dasatinib était de 127 690 patients-années. Durant la période, 24 240 événements indésirables graves ont été rapportés et 5 signaux ont été détectés :

- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible : Aucune association causale n'a été mise en évidence et le signal a été clos.

¹ Shah et al. Dasatinib in imatinib-resistant or intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. Am. J. Hematol. 2016;91: 869-874.

- Syndrome néphrotique : Signal clos puis rouvert suite à la notification de 11 nouveaux cas. Signal clos avec l'ajout du risque dans la rubrique 4.8 « effets indésirables » du RCP ainsi que dans les risques potentiels importants du PGR.
- Réactivations du virus de l'hépatite B : Signaux clos avec ajout du risque dans les rubriques 4.4 « mises en gardes et précautions d'emplois » et 4.8 « effets indésirables » du RCP ainsi que dans les risques potentiels importants du PGR. Une lettre aux professionnels de santé a été diffusée en accord avec les autorités afin de recommander un dépistage systématique du VHB avant initiation d'un traitement par ITK².
- Syndrome de sevrage dont douleurs musculosquelettiques et arthralgie : Signal clos
- Effets indésirables graves (dont saignements) suite à une interaction médicamenteuse avec la warfarine : Signal clos et réfuté.

► SPRYCEL fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) qui a été mis à jour en date du 17 avril 2018 (v15.3) avec l'ajout du risque de syndrome néphrotique :

- Risques importants identifiés :
 - Myélosuppression
 - Rétention de fluides
 - Hémorragies
 - Allongement de l'intervalle QT
 - Grossesse avec malformation ou toxicité fœtale ou néonatale
 - HTAP
- Risques potentiels importants :
 - Hépatotoxicité grave
 - Effet cardiotoxique direct (cardiomyopathie)
 - Trouble du développement lié aux anomalies du métabolisme osseux chez l'enfant
 - Réaction cutanée toxique
 - Interaction médicamenteuse avec le CYP3A4
 - Réactivation du VHB
 - Syndrome néphrotique
- Informations manquantes :
 - Carcinogénicité
 - Données concernant la population pédiatrique (< 1 ans ou < 18 ans pour LAL Ph+)
 - Données sur la reproduction et la lactation
 - Données selon les groupes ethniques

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Elles ont notamment concerné l'ajout des informations de sécurité relatives au risque de réactivation du virus VHB dans les rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP et l'ajout des effets indésirables syndrome néphrotique (fréquence indéterminée) et choc anaphylactique (rare) dans la rubrique 4.8.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

² ANSM. Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL : Glivec®, Sprycel®, Tasigna®, Bosulif®, Iclusig® – le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé avant initiation du traitement, en raison du risque de réactivation de l'hépatite B - Lettre aux professionnels de santé. 07/04/2016. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Inhibiteurs-de-la-tyrosine-kinase-BCR-ABL-Glivec-R-Sprycel-R-Tasigna-R-Bosulif-R-Iclusig-R-le-depistage-du-virus-de-l-hepatite-B-VHB-doit-etre-realise-avant-initiation-du-traitement-en-raison-du-risque-de-reactivation-de-l-hepatite-B-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Données de vente GERS (ville et hôpital) en France entre juillet 2017 et juin 2018 :

Spécialités	Nombre de boîtes vendues en ville	Nombre d'UCD dispensées à l'hôpital
SPRYCEL 20 mg (B/60 comprimés)	2 252	2 340
SPRYCEL 50 mg (B/60 comprimés)	2 149	7 260
SPRYCEL 70 mg (B/60 comprimés)	2 971	5 220
SPRYCEL 100 mg (B/30 comprimés)	11 183	1 920
SPRYCEL 140 mg (B/30 comprimés)	596	270

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission en date du 20/04/2016, la place de SPRYCEL dans les stratégies thérapeutiques n'a pas été modifiée.

Leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positive (LMC Ph+)^{3,4,5}

Le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique, accélérée ou blastique repose essentiellement sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

En France, pour les patients en phase chronique, seuls l'imatinib (GLIVEC) et le nilotinib (TASIGNA) sont utilisables en 1^{ère} ligne. Le traitement de 2^{ème} ligne repose généralement sur un ITK de seconde génération, nilotinib (si pas utilisé en 1^{ère} ligne) ou dasatinib (SPRYCEL) selon le profil de tolérance et le statut mutationnel du patient. L'imatinib peut aussi être utilisé en cas d'intolérance au nilotinib en 1^{ère} ligne. Le ponatinib (ICLUSIG) et le bosutinib (BOSULIF) doivent être envisagés chez les patients prétraités pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés. A noter que le ponatinib est le seul ITK à pouvoir être utilisé en cas de mutation T315I. Enfin, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être envisagée à partir de la 2^{ème} ligne pour les patients à haut risque ou présentant une mutation T315I ainsi qu'en 3^{ème} ligne ou plus en cas d'échec ou d'intolérance à au moins deux ITK.

Lors des phases avancées (accélérée ou blastique), seul l'imatinib possède une AMM pour les patients nouvellement diagnostiqués n'ayant jamais reçu d'ITK. Le traitement des patients prétraités repose sur les ITK n'ayant pas été utilisé auparavant. L'allogreffe de cellules souches doit être envisagée dès que possible en cas de réponse optimale (une chimiothérapie d'induction pouvant être utilisée pour contrôler la maladie dans cette optique).

Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+)^{6,7}

Le traitement de la LAL Ph+ comprend une chimiothérapie en trois phases (induction, consolidation, entretien) et une prophylaxie neuroméningée, associées à un inhibiteur de tyrosine kinase au cours des différentes phases de traitement. L'imatinib (GLIVEC) est l'inhibiteur de tyrosine kinase de choix dans cette indication. Le dasatinib (SPRYCEL) représente une alternative chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib. En cas de mutation T315I, de résistance ou d'intolérance au dasatinib, le ponatinib peut être utilisé. En fonction des situations et des comorbidités, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée chez les patients présentant une réponse complète après induction et ayant un donneur HLA compatible.

³ NCCN. Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2018.

⁴ Baccarani M *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122(6):872-84.

⁵ Hochhaus A *et al.* Chronic myeloid leukaemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017. 28 Suppl 4 :41-51

⁶ Hoelzer D *et al.* on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016. 27 Suppl 5: 69–82.

⁷ NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2018

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 avril 2016 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positive (LMC Ph+) en phase chronique, accélérée ou blastique

- ▶ La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une pathologie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ SPRYCEL est un traitement spécifique de la LMC Ph+ à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de SPRYCEL est important dans cette indication.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et une alternative non médicamenteuse, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ SPRYCEL est un traitement de deuxième ligne des patients adultes atteints de LMC Ph+ utilisé en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate.

Leucémie aigüe lymphoblastique à chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+)

- ▶ La leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) est une pathologie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ SPRYCEL est un traitement spécifique de la LAL Ph+ à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de SPRYCEL est important dans cette indication.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et une alternative non médicamenteuse, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ SPRYCEL est un traitement de deuxième ligne des patients adultes atteints de LAL Ph+ utilisé en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPRYCEL reste **important** dans le traitement des patients adultes atteints de :

- LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate,
- LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique, accélérée ou blastique ou de LAL Ph+, en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

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