



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

nilotinib

TASIGNA 200 mg, gélule

Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 216 875 5 2)

Boîte de 112 gélules (CIP : 34 009 216 876 1 3)

TASIGNA 150 mg, gélule

Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 498 158 4 5)

Boîte de 112 gélules (CIP : 34 009 498 159 0 6)

TASIGNA 50 mg, gélule¹

Boîte de 120 gélules (CIP : 34009 301 240 9 3)

Laboratoire NOVARTIS

Code ATC	L01XE08 (inhibiteur de protéine kinase)
Motifs de l'examen	Renouvellement de l'inscription Modification des conditions de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>TASIGNA 50, 150 mg et 200 mg :</u> « Tasigna est indiqué dans le traitement : - des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée. - des patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib. » <u>TASIGNA 50 et 200 mg :</u> « Tasigna est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Les données d'efficacité chez les patients ayant une LMC en crise blastique ne sont pas disponibles. »

¹ Inscription en cours – Avis favorable de la CT en date du 18/04/2018.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédures centralisées) : <ul style="list-style-type: none">- TASIGNA 200 mg : 19/11/2007- TASIGNA 150 mg : 20/12/2010- TASIGNA 50 mg (+ extension d'indication pédiatrique) : 15/11/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en cancérologie, hématologie et oncologie médicale Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament orphelin (statut octroyé le 22 mai 2006) PGR associé
Classification ATC	2017 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine kinase L01XE08 nilotinib

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 29 avril 2013 et du 29 avril 2018.
Examen de la demande de modification des conditions d'inscriptions relatives aux modifications du RCP en date du 24 mai 2017 concernant les arrêts de traitement pour les patients en réponse moléculaire profonde maintenue.

Pour rappel, dans son avis d'inscription du 20 février 2008, la Commission a attribué à TASIGNA 200 mg un SMR important dans la prise en charge des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique (PC) et en phase accélérée (PA) après résistance ou intolérance à l'imatinib. Dans son avis d'inscription du 6 avril 2011, la commission a attribué à TASIGNA 150 mg et 200 mg un SMR important dans le traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

A noter que TASIGNA a obtenu le 15/11/2017 une extension d'indication dans le traitement de la LMC Ph+ en PC chez les patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués et résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Dans son avis du 18 avril 2018, la Commission a conclu à un SMR insuffisant en 1^{ère} ligne de traitement et un SMR important en 2^{ème} ligne après imatinib. Le laboratoire a souhaité à cette occasion mettre à disposition un dosage à 50 mg adapté à cette population.

Bien que les arrêtés d'inscription ne soient pas encore parus au journal officiel, le présent avis intègre les indications pédiatriques et le nouveau dosage à 50 mg afin d'actualiser les données disponibles.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

TASIGNA 150 mg :

« **Tasigna est indiqué dans le traitement :**

- **des patients adultes et pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée,**
- **des patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib. »**

TASIGNA 50 et 200 mg :

« **Tasigna est indiqué dans le traitement :**

- **des patients adultes et pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive en phase chronique nouvellement diagnostiquée,**
- **des patients adultes atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Les données d'efficacité chez les patients ayant une LMC en crise blastique ne sont pas disponibles,**
- **des patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib. »**

03.2 Posologie

TASIGNA 50, 150 et 200 mg :

« *Posologie pour les patients adultes atteints de LMC chromosome Philadelphie positive*

La posologie recommandée est :

- 300 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée,
- 400 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée.

Pour la dose de 300 mg deux fois par jour, des gélules de 150 mg sont disponibles.

Posologie pour les patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive

La posologie chez les patients pédiatriques est individualisée et est basée sur la surface corporelle (mg/m²). La posologie recommandée du nilotinib est de 230 mg/m² deux fois par jour, arrondie aux 50 mg les plus proches (jusqu'à une dose unique maximale de 400 mg) (voir tableau 1 du RCP). [...]

Patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique qui ont été traités par du nilotinib en traitement de première ligne et qui ont obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde (RM4.5)

L'arrêt du traitement peut être envisagé chez les patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique, éligibles, qui ont été traités par le nilotinib à la posologie de 300 mg deux fois par jour pendant 3 ans minimum si une réponse moléculaire profonde est maintenue pendant un an minimum juste avant l'arrêt du traitement. [...]

Les patients qui perdent la RMM doivent reprendre le traitement dans les 4 semaines qui suivent la date connue de la perte de rémission. Le traitement par le nilotinib doit être repris à la posologie de 300 mg deux fois par jour ou à une posologie réduite de 400 mg une fois par jour si le patient avait bénéficié d'une réduction de posologie avant l'arrêt du traitement. [...]

Mode d'administration

Tasigna doit être pris deux fois par jour à 12 heures d'intervalles environ et ne doit pas être pris avec de la nourriture. La gélule doit être avalée entière avec de l'eau. Aucun aliment ne doit être consommé pendant les 2 heures précédant la prise du médicament et pendant une heure au moins après celle-ci. »

TASIGNA 50 et 200 mg :

« Patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique qui ont obtenu le maintien d'une réponse moléculaire profonde (RM4.5) avec le nilotinib après un traitement préalable par l'imatinib

L'arrêt du traitement peut être envisagé chez les patients atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique, éligibles, qui ont été traités par le nilotinib pendant 3 ans minimum si une réponse moléculaire profonde est maintenue pendant un an minimum juste avant l'arrêt du traitement. [...]

Les patients présentant une perte confirmée de RM4 ($RM4 = BCR-ABL/ABL \leq 0,01\% EI$) durant la phase sans traitement (deux mesures consécutives séparées d'au moins 4 semaines indiquant une perte de RM4) ou une perte de réponse moléculaire majeure ($RMM = BCR-ABL/ABL \leq 0,1\% EI$) doivent reprendre le traitement dans les 4 semaines qui suivent la date connue de la perte de rémission. Le traitement par le nilotinib doit être repris à la posologie de 300 mg ou 400 mg deux fois par jour.»

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, portant sur des effectifs suffisants, réalisées aux posologies recommandées, éventuellement contre des comparateurs pertinents et non précédemment évaluées par la Commission.

4.1.1 Patients adultes atteints de LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée

► Les nouvelles données fournies par le laboratoire concernant la prise en charge de la LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée reposent sur :

- l'étude ENESTnd², qui a comparé le nilotinib à l'imatinib,
- les résultats d'une analyse à 2 ans de l'étude de phase IIIb non comparative ENEST1st³. En raison de son caractère non comparatif cette étude ne sera pas présentée.
- les résultats de l'étude ENESTfreedom⁴ qui a étudié le maintien de la rémission sans traitement chez les patients en 1^{ère} ligne.

► Etude ENESTnd

L'étude ENESTnd est un essai multicentrique de phase III, randomisé, en ouvert, qui a comparé l'efficacité et la tolérance du nilotinib à celles de l'imatinib chez 846 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

² Hochhaus A et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016;30:1044-54.

³ Hochhaus A et al. Frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the European ENEST1st study. *Leukemia*. 2016;30:57-64.

⁴ Ross DM et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144:945-954

Les résultats à 5 ans montrent la supériorité du nilotinib 300 mg BID (posologie validée par l'AMM) par rapport à l'imatinib en termes de taux cumulé de réponse moléculaire majeure RMM (77,0 % vs 60,4 % ; $p < 0,0001$), de réponse moléculaire profonde RM4.0 (65,6 % vs 41,7 % ; $p < 0,0001$) et de réponse moléculaire profonde RM4.5 (53,5 % vs 31,4 % ; $p < 0,0001$)⁵. Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les critères de survie sans progression (94,7 % vs 96,5 % ; $p = 0,2032$) et de survie globale (93,7 % vs 91,7 % ; $p = 0,4881$).

► Etude ENESTfreedom

L'étude ENESTfreedom est une étude de phase II en cours, non comparative, qui a pour objectif principal d'étudier la rémission sans traitement (RST) chez 190 patients traités en première ligne par du nilotinib pendant 3 ans minimum et qui ont arrêté leur traitement après au moins 1 an de réponse moléculaire profonde⁶. Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de patients présentant une RMM 48 semaines après le début de la phase de RST.

A cette date, 98 patients (51,6 %) en RST présentaient toujours une RMM. Des résultats actualisés à 96 semaines après l'arrêt du traitement (*cut-off* au 31 décembre 2016), montrent que 93 patients sur 190 (48,9 %) étaient toujours en RMM (dont 88 en RM4.5). Parmi les 97 patients (51,1 %) ayant perdu la RST, 9 (9,3 %) ont arrêté l'étude et 88 (90,7 %) ont repris le nilotinib. Au total, 87/88 patients (98,9 %) ont regagné une RMM dont 81 (92,0 %) une RM4.5. A la date de *cut-off*, 19/88 patients (21,6 %) ont arrêté l'étude et 69 (78,4 %) étaient toujours sous traitement.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.2 Patients adultes atteints de LMC Ph+ en PC résistants ou intolérants à l'imatinib

► Les nouvelles données fournies par le laboratoire concernant la prise en charge de la LMC Ph+ en phase chronique chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib reposent sur :

- Les résultats d'une analyse à 4 ans de l'étude de phase IA/II A2101E2⁷. En raison de son caractère non comparatif cette étude ne sera pas présentée.
- Les résultats de l'étude ENESTop⁸, qui a étudié le maintien de la rémission sans traitement en 2^{ème} ligne de traitement.

► Etude ENESTop

L'étude ENESTop est une étude de phase II, non comparative, qui avait pour objectif principal d'étudier la rémission sans traitement (RST) chez 126 patients traités par nilotinib pendant 3 ans minimum (après au moins 4 semaines de traitements par imatinib en 1^{ère} ligne) et qui ont arrêté leur traitement après au moins 1 an de RM4.5 obtenue sous nilotinib.

Au total, 48 semaines après l'arrêt du traitement, 73 patients sur 126 (57,9 %) étaient toujours en RMM. Parmi les 53 patients ayant perdu la RST, 2 (3,5 %) ont arrêté l'étude et 51 (96,2 %) ont repris le nilotinib dans le cadre de l'étude. Au total, 48 de ces 51 patients (91,1 %) ont obtenu à nouveau une RM4.0 et 47 une RM4.5. Les résultats à 96 semaines après l'arrêt du traitement montrent que 67 patients (53 %) étaient toujours en RST. Parmi les 6 patients ayant perdu la RST entre la 48^{ème} et la 96^{ème} semaine, 4 ont repris le nilotinib et 2 ont définitivement arrêté l'étude.

⁵ La réponse moléculaire majeure (RMM) correspond à un taux de transcrit BCR-ABL (c'est-à-dire une valeur du ratio BCR-ABL/ABL selon une échelle internationale IS) $\leq 0,1$ % dans le sang circulant. Les taux de réponse moléculaire profonde RM4.0 et RM 4.5 correspondent respectivement à des taux de transcrit BCR-ABL (IS) $\leq 0,01$ % et $\leq 0,0032$ %.

⁶ La réponse moléculaire profonde était définie (parmi les 4 dernières évaluations effectuées à 12 semaines d'intervalle) par : aucune évaluation $<$ à RM4.0, une RM4.5 à la dernière évaluation, et \leq de 2 évaluations entre RM4.0 et RM4.5.

⁷ Giles FJ et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013;27:107-12.

⁸ Mahon FX et al. Treatment-free remission following second-line nilotinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the single-arm, phase 2, open-label ENESTop study. *Ann Intern Med*. 2018;168:461-470

► Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.3 Patients adultes atteints de LMC Ph+ en PA résistants ou intolérants à l'imatinib

► Les nouvelles données fournies par le laboratoire concernant la prise en charge de la LMC Ph+ en phase accélérée reposent sur les résultats d'une analyse à 18 mois de l'étude de phase IA/II A2101E1⁹. En raison de son caractère non comparatif cette étude ne sera pas présentée.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.4 Patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en PC résistants ou intolérants à l'imatinib

► Les nouvelles données fournies par le laboratoire concernant la prise en charge des enfants atteints de LMC Ph+ reposent sur les résultats actualisés de l'étude DIALOG.

► Etude DIALOG

L'étude DIALOG est une étude de phase II, non comparative, en ouvert, dont les objectifs sont d'étudier l'efficacité et la tolérance du nilotinib chez 58 enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique, résistants ou intolérants à un traitement par imatinib ou dasatinib (cohorte 1) ou atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée (cohorte 3). Les résultats d'une première analyse intermédiaire à 12 mois de traitement ont été analysés par la Commission dans son avis du 18 avril 2018. Sur demande, le laboratoire a déposé une mise à jour des résultats suite à une deuxième analyse intermédiaire à 24 mois de traitement (cut-off au 03/05/2017). Seules les données concernant les indications avec un SMR suffisant (cohorte 1 : patients résistants ou intolérants à l'imatinib) sont prises en compte.

Pour rappel, les patients en 2^{ème} ligne et plus, avaient un taux de RMM au 6^{ème} cycle (critère de jugement principal) de 39,4 % (n = 13), les taux cumulés de RMM étaient de 45,5 % (n = 15) à la date du 6^{ème} cycle et de 57,6 % (n = 19) à la date de la 1^{ère} analyse intermédiaire (01/06/2016).

A 24 cycles de traitement, le taux de RMM cumulé était toujours de 57,6 % (n = 19), IC₉₅ % [39,2 ; 74,5]. Au total, à la date de la seconde analyse intermédiaire (03/05/2017), 1 patient supplémentaire avait atteint une RMM pour un taux cumulé de 60,6 % (n = 20), IC₉₅ % [42,1 ; 77,1]. Le délai médian jusqu'à l'obtention de la RMM était toujours de 2,79 mois, IC₉₅ % [0 ; 5,7]. Le taux cumulé de réponses cytogénétiques complètes (RCyC) était identique entre les deux analyses intermédiaires (81,8 %, n = 27).

Enfin, à 24 mois, aucune progression ou perte de RMM n'est apparue et un seul décès a été répertorié (progression vers crise blastique). La durée médiane de la RMM ainsi que les médianes de survie sans événement (SSE) et de survie globale (SG) n'étaient pas atteintes.

L'analyse finale de l'étude est prévue après le 66^{ème} cycle de traitement.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Les nouvelles données de tolérance fournies par le laboratoire sont issues des rapports de pharmacovigilance (PSUR) 3 à 13 couvrant la période du 1^{er} août 2008 au 31 janvier 2018.

► TASIGNA fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) qui a été mis à jour en date du 26 avril 2018 (version 21.1) :

⁹ Le Coutre PD *et al.* Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia*. 2012;26(6):1189–1194.

Risques importants identifiés :

- Allongement de l'intervalle QT
- Evénements cardiovasculaires
- Saignements significatifs
- Infections sévères
- Hépatotoxicité
- Pancréatites, augmentations des taux de lipases et d'amylases
- Rétention de fluides
- Augmentation de la glycémie
- Augmentation de la cholestérolémie
- Utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique
- Interactions avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4
- Interactions avec des inducteurs puissants du CYP3A4
- Interactions avec des substrats sensibles au CYP3A4
- Interactions avec la nourriture

Risques potentiels importants :

- Mort subite
- Insuffisance cardiaque
- Toxicité sur la reproduction/grossesse
- Tumeurs cutanées
- Interactions avec les inhibiteurs du p-gp
- Interactions avec les médicaments éliminés par le CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, les substrats de l'UGT1A1, du P-gp ou du transporteur OTC1.
- Interactions avec les médicaments allongeant l'intervalle QT

Informations manquantes :

- Suivi à long terme chez les patients pédiatriques
- Patients pédiatriques < 2 ans
- Patients avec une insuffisance rénale
- Patients présentant une maladie cardiaque non contrôlée ou significative
- Risque de résistance

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Elles ont notamment concerné les rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » afin d'ajouter des informations de sécurité relatives au risque de réactivation du virus VHB lors d'un traitement par ITK BCR-ABL¹⁰ ainsi que certains risques particuliers dont, pour les plus fréquents : hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperinsulinémie, rétention hydrique et œdèmes, événements cardiovasculaires, événements gastro-intestinaux, spasmes et faiblesse musculaires, leucopénie et éosinophilie, eczéma.

► Dans l'étude DIALOG, les événements indésirables (EI) les plus fréquemment observés chez les patients pédiatriques étaient des céphalées (46,6 %), de la fièvre (36,2 %), une augmentation de la bilirubinémie (34,5 %), des ALAT (34,5 %) et des ASAT (27,6 %). Au total 20,7 % (12/58) des patients avaient eu au moins un EI grave (EIG) et 19,0 % (11/58) ont eu un EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement. Les principaux EI d'intérêt particulier étaient une hépatotoxicité (62,1 %) dont augmentation des transaminases et de la bilirubine (60,3 %), des rashes (51,7 %), une thrombocytopénie (15,5 %) et un allongement du QT (13,8 %).

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

¹⁰ 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

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
TASIGNA 150 mg (B/28 gélules)	5 277	6 552
TASIGNA 150 mg (B/112 gélules)	13 687	
TASIGNA 200 mg (B/28 gélules)	4 527	12 824
TASIGNA 200 mg (B/112 gélules)	3 524	

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la LMC Ph+ et ses modalités de prise en charge^{11,12,13,14} ont été prises en compte. Depuis les dernières évaluations par la Commission en date du 20/02/2008, du 06/04/2011 et du 18/04/2018, la place de TASIGNA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 adultes 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 (2G), 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 crise 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 utilisés 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).

Chez l'enfant, seul l'imatinib est pris en charge par la solidarité nationale en 1^{ère} ligne. En cas de non réponse ou de réponse sous optimale à l'imatinib, les recommandations proposent d'instaurer un traitement par ITK 2G. A ce jour, seul le nilotinib (TASIGNA) est pris en charge après échec de l'imatinib. En raison de l'efficacité des ITK, le recours en phase chronique à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le seul traitement curatif de la LMC, a été relégué à certaines situations (en présence d'une mutation T315I, après échec d'au moins deux ITK, ou en cas de réponse optimale à un ITK 2G et en présence d'un donneur compatible).

¹¹ NCCN. Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2018.

¹² Baccarani M et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 2013;122:872-84.

¹³ 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

¹⁴ De la Fuente J. et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML). Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. British Journal of Haematology 2014;167:33-47

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 20 février 2008, du 6 avril 2011 et du 18 avril 2018 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positive (LMC Ph+) en phase chronique chez l'enfant

- ▶ La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une pathologie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ TASIGNA est un traitement spécifique de la LMC Ph+ à visée curative.
- ▶ Au regard des données disponibles à court terme issues d'une cohorte de l'étude de phase II DIALOG, le rapport efficacité/effets indésirables de TASIGNA est moyen dans l'attente de résultats montrant un bénéfice clinique à long terme.
- ▶ Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses disposant d'une AMM en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention chez les enfants ayant une LMC Ph+ en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement par imatinib.

Leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positive (LMC Ph+) en phase chronique chez l'adulte

- ▶ La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une pathologie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ TASIGNA est un traitement spécifique de la LMC Ph+ à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de TASIGNA est important dans cette indication.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et une alternative non médicamenteuse, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ TASIGNA est un traitement de 1^{ère} et 2^{ème} ligne chez les patients adultes atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiqués ou en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate.

Leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positive (LMC Ph+) en phase accélérée chez l'adulte

- ▶ La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une pathologie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ TASIGNA est un traitement spécifique de la LMC Ph+ à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de TASIGNA est important dans cette indication.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et une alternative non médicamenteuse, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ TASIGNA est un traitement de 2^{ème} ligne chez les patients adultes atteints d'une LMC Ph+ en phase accélérée en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TASIGNA reste **important** dans :

- le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée,
- le traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique ou en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib,
- le traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib.

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 leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée,
- le traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique ou en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib,
- le traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib.

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

► **Conditionnements**

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.