

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 8 JANVIER 2020

dasatinib

**SPRYCEL 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 140 mg, comprimé pelliculé et
10 mg/mL, poudre pour suspension buvable**

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie nouvellement diagnostiquée chez l'enfant¹.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La stratégie thérapeutique actuelle de la leucémie aiguë lymphoblastique en pédiatrie en 1^{ère} ligne de traitement repose sur l'association de l'imatinib (GLIVEC) à une polychimiothérapie selon un schéma induction, consolidation, entretien. En fonction des situations (notamment LAL Ph+ à haut risque de rechute) et en cas de donneur HLA compatible, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peut être envisagée après l'obtention d'une première rémission.

¹ Cf. indication complète en page 3 de l'avis

Place du médicament

SPRYCEL (dasatinib), sous forme de comprimé pelliculé ou poudre pour suspension buvable, représente une alternative à GLIVEC (imatinib), en comprimé pelliculé, dans le traitement des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, en association à la chimiothérapie. La Commission souligne l'intérêt de la mise à disposition d'une présentation en poudre pour suspension buvable et rappelle que les deux formes orales (comprimé et poudre) ne sont pas bioéquivalentes. Les recommandations relatives à la posologie (cf. RCP) doivent être suivies en cas de passage d'une forme à l'autre.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« SPRYCEL est indiqué chez les patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à Chromosome Philadelphie (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie. »
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité disponibles issues d'une étude de phase II monobras comparative <i>versus</i> cohorte historique ayant démontré la non infériorité du dasatinib <i>versus</i> l'imatinib, en association à la chimiothérapie, et des réserves méthodologiques soulevées ; - de l'absence de comparaison directe <i>versus</i> l'imatinib, alors que celle-ci était faisable ; - du besoin médical couvert par l'imatinib en association à la chimiothérapie chez les patients pédiatriques ayant une LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée ; <p>la Commission considère que SPRYCEL (dasatinib) en association à la chimiothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à la chimiothérapie.</p>
ISP	Aucun
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>SPRYCEL (dasatinib), sous forme de comprimé pelliculé ou poudre pour suspension buvable, représente une alternative à GLIVEC (imatinib), en comprimé pelliculé, dans le traitement des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, en association à la chimiothérapie.</p> <p>La durée optimale de traitement par dasatinib en pédiatrie n'a pas été étudiée ; en effet, en cas d'obtention d'une réponse cytologique complète pendant le traitement, le maintien de l'efficacité après arrêt du traitement n'est pas évalué.</p> <p>La Commission souligne l'intérêt de la mise à disposition d'une présentation en poudre pour suspension buvable, notamment chez les jeunes enfants. Elle rappelle toutefois que les deux formes orales (comprimé et poudre) ne sont pas bioéquivalentes. Les recommandations relatives à la posologie (cf. RCP) doivent être suivies en cas de passage d'une forme à l'autre.</p>
Population cible	La population cible de SPRYCEL dans cette indication est au maximum de 30 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de SPRYCEL (dasatinib) en comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg et 140 mg et en poudre pour suspension buvable de 10 mg/mL sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication chez les patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée, en association avec une chimiothérapie. SPRYCEL a obtenu l'AMM dans cette indication le 6 février 2019.

SPRYCEL (dasatinib) est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL de 2^{ème} génération. La tyrosine kinase BCR-ABL est une protéine impliquée dans la croissance cellulaire, résultant d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 (chromosome Philadelphie) et responsable de la prolifération anarchique des précurseurs lymphoïdes dans certaines leucémies.

Pour rappel, SPRYCEL (dasatinib) dispose déjà d'une AMM et est disponible dans le traitement des patients adultes atteints de :

- Leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib ; dans son avis du 14 mars 2007, la commission de la Transparence a octroyé un service médical rendu (SMR) important, et une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) pour les LMC en phase accélérée ou blastique, et importante (ASMR II) pour les LMC en phase chronique ;
- LAL Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur ; dans son avis du 14 mars 2007, la commission de la Transparence a octroyé un SMR important et une ASMR de niveau I).

A noter que l'indication dans la LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée a été évaluée par la Commission mais le laboratoire a retiré sa demande d'inscription en date du 26/01/2012 avant publication de l'avis définitif. SPRYCEL (dasatinib) n'est donc pas pris en charge dans cette indication.

Dans son avis de renouvellement d'inscription en date du 17/10/2018, la Commission a considéré que le SMR de SPRYCEL (dasatinib) restait important dans ses indications déjà remboursées.

La Commission a également évalué cette spécialité dans deux extensions d'indication pédiatriques :

- dans la LMC Ph+ en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib ; dans son avis du 20 mars 2019, la commission de la Transparence a octroyé un SMR important et une ASMR IV ;
- dans la LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée ; dans son avis du 20 mars 2019, la commission de la Transparence a octroyé un SMR insuffisant.

SPRYCEL (dasatinib) est donc disponible à ce jour uniquement en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib (inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de 1^{ère} génération).

A noter que la spécialité sous forme de poudre pour suspension buvable à 10 mg/mL n'est pas bio équivalente aux comprimés et est disponible à ce jour dans la seule indication pédiatrique remboursée (LMC Ph+ en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib).

SPRYCEL (dasatinib) ne dispose pas d'AMM chez les adultes dans l'indication faisant l'objet du présent avis.

02 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

02.1 Indications thérapeutiques

« SPRYCEL est indiqué chez des patients adultes atteints de :

- Leucémie myéloïde chronique (LMC) 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.
- Leucémie aigue 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.
- **LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie.** »

02.2 Posologie

« La posologie chez les enfants et les adolescents est établie en fonction du poids. Le dasatinib est administré par voie orale une fois par jour sous la forme de SPRYCEL comprimés pelliculés ou SPRYCEL poudre pour suspension buvable. La posologie doit être recalculée tous les 3 mois en fonction des changements de poids corporel, ou plus souvent si nécessaire. Le comprimé n'est pas recommandé chez les patients de moins de 10 kg ; la poudre pour suspension buvable doit être utilisée chez ces patients. Une augmentation ou une réduction de la posologie sont recommandées selon la réponse et la tolérance individuelle des patients. Aucune donnée de traitement par SPRYCEL chez l'enfant âgé de moins de 1 an n'est disponible.

SPRYCEL comprimés pelliculés et SPRYCEL poudre pour suspension buvable n'ont pas la même bioéquivalence. Les patients pouvant avaler des comprimés et souhaitant passer de SPRYCEL poudre pour suspension buvable à SPRYCEL comprimés pelliculés, ou les patients ne pouvant pas avaler des comprimés et souhaitant passer à la suspension buvable, peuvent le faire, sous réserve que les recommandations relatives à la posologie soient suivies. [...]

Tableau 1 : Posologie de SPRYCEL, comprimés pour les patients pédiatriques.

Poids corporel	Dose quotidienne
de 10 à moins de 20 kg	40 mg
de 20 à moins de 30 kg	60 mg
de 30 à moins de 45 kg	70 mg
au-dessus de 45 kg	100 mg

Tableau 2 : Posologie de SPRYCEL, poudre pour suspension buvable (10 mg/mL) pour les patients pédiatriques :

Poids corporel	Dose quotidienne
de 5 à moins de 10 kg	4 mL (40 mg)
de 10 à moins de 20 kg	6 mL (60 mg)
de 20 à moins de 30 kg	9 mL (90 mg)
de 30 à moins de 45 kg	10,5 mL (105 mg)
au moins 45 kg	12 mL (120 mg)

Dans les études cliniques, le traitement par SPRYCEL chez les patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ était administré en continu et associé à des cures successives de chimiothérapie,

pendant une durée maximale de deux ans. Chez les patients recevant ensuite une transplantation médullaire, SPRYCEL peut être administré pendant une année supplémentaire après la transplantation.

Pour atteindre la posologie recommandée, SPRYCEL est disponible en comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg et 140 mg et en poudre pour suspension buvable (suspension de 10 mg/mL après reconstitution). Une augmentation ou une réduction de dose est recommandée en fonction de la réponse et de la tolérance au traitement. [...]

Mode d'administration

SPRYCEL doit être administré par voie orale.

Les comprimés pelliculés ne doivent pas être écrasés, coupés ou mâchés afin de préserver la constance du dosage et de minimiser les risques d'exposition cutanée ; ils doivent être avalés tels quels. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être délités car l'exposition des patients recevant un comprimé délité est plus faible que chez ceux qui avalent un comprimé tel quel. SPRYCEL poudre pour suspension buvable est également disponible pour les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC ou de LAL Ph+ et chez les adultes atteints de LMC PC ne pouvant pas avaler de comprimés.

SPRYCEL peut être pris pendant ou en dehors des repas et doit l'être de manière régulière, soit le matin, soit le soir. SPRYCEL ne doit pas être pris avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. La suspension buvable reconstituée peut être mélangée avec du lait, du yaourt, du jus de pomme ou de la compote de pomme. »

03 BESOIN MEDICAL

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération clonale de précurseurs lymphoïdes immatures dans la moelle osseuse, appelés blastes. Cet envahissement médullaire puis extra médullaire de lymphoblastes est à l'origine d'une altération de l'hématopoïèse, responsable du tableau clinique d'insuffisance médullaire, d'installation rapide, en rapport avec les cytopénies : risque accru d'infections et de saignements, signes de l'anémie (pâleur, tachycardie, fatigue et maux de tête). Un syndrome tumoral lié à l'hyperleucocytose est fréquemment associé avec fièvre, douleur, polyadénopathies, splénomégalie et hépatomégalie^{2,3}.

La LAL constitue la pathologie tumorale la plus fréquente en pédiatrie, touchant 2 500 enfants par an en Europe et environ 450 enfants en France, avec une légère prédominance masculine (sex ratio compris entre 1,1 et 1,3). Elle représente environ 80 % des leucémies de l'enfant contre 20 % seulement des leucémies de l'adulte, avec un pic d'incidence entre 1 et 5 ans. L'incidence des leucémies est plus élevée dans les pays industrialisés que dans les pays en développement. La part des conditions socio-économiques, des facteurs alimentaires, des habitudes tabagiques et des expositions environnementales est certainement prépondérante pour expliquer ces déséquilibres^{2,4,5,6}.

La classification des leucémies aiguës de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) mise à jour en 2016 tient compte des caractéristiques morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques

² EPAR SPRYCEL. 13 décembre 2018

³ Leucémies aiguës lymphoblastiques. Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. Hematocell.fr (consulté le 30/10/2019)

⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 28/05/2014 relatif à l'inscription de GLIVEC sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des collectivités.

⁵ INSERM. Incidence et évolution des cancers de l'enfant en France. 2004

⁶ Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 2 : Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Juillet 2019.

et moléculaires des cellules leucémiques⁷. Elle permet notamment d'identifier les LAL de la lignée B (provenant des lymphocytes B, 85 %) et celles de la lignée T (provenant des lymphocytes T, 15 %).

La leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+) est une LAL pré-B qui se caractérise par la présence du chromosome Philadelphie, issu d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 [t(9;22)(q34;q11)], qui conduit à l'expression de la protéine BCR-ABL ayant une activité tyrosine kinase. Ce sous-type de LAL est rare chez l'enfant puisqu'elle représente environ 3 à 5 % des cas de LAL (contre 25 % des LAL chez l'adulte) et de sévérité importante². Lors du diagnostic, les enfants atteints de LAL Ph+ sont généralement plus âgés (âge médian de 8 à 10 ans) et ont un nombre de leucocytes plus élevé que les enfants atteints d'autres formes de LAL^{4,8}. Son pronostic est hétérogène et tient compte notamment de l'âge et de la leucocytose au diagnostic : meilleur pronostic chez l'enfant âgé de 1 à 10 ans ayant un taux de leucocytes inférieur à 50 G/L, moins bon pronostic chez les moins de 1 an ou plus de 10 ans, ou lorsque le taux de leucocytes dépasse 100 G/L^{8,9}.

Les leucémies aiguës engagent rapidement le pronostic vital si elles ne sont pas traitées. Elles constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Jusqu'à la découverte des inhibiteurs de tyrosine kinase, le pronostic de la LAL Ph+ était très péjoratif, avec des réponses à la chimiothérapie d'induction moindres par rapport aux autres formes de LAL. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) était le traitement de choix, après obtention d'une rémission complète sous chimiothérapie d'induction, avec ses limites connues (nécessité d'un donneur compatible, risque de morbi-mortalité associée et risque de rechutes). La survie à 5 ans post-greffe était autour de 70 % versus 40 % pour la chimiothérapie seule^{1,7}.

La prise en charge thérapeutique de la LAL Ph+ s'est nettement améliorée avec l'arrivée des inhibiteurs tyrosine kinase (ITK) et repose désormais en pédiatrie, sur l'imatinib (GLIVEC) en prise continue en association à une polychimiothérapie (induction, consolidation, entretien). L'ajout de l'imatinib pour les LAL Ph+ a considérablement augmenté le bénéfice des patients en termes de taux de rémission (90 à 95 % de rémission complète en 1^{ère} ligne de traitement), de survie sans événements et de qualité de vie, et a permis une survie à 5 ans des enfants de moins de 15 ans en France de 90 %, en association à la chimiothérapie^{8,10}. Cependant, il est souligné qu'aucune présentation de GLIVEC (imatinib) adaptée aux jeunes enfants n'est disponible.

Par conséquent, compte tenu de l'efficacité de l'imatinib et de son recul d'utilisation, le besoin médical est considéré comme couvert chez les patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués (en 1^{ère} ligne de traitement).

⁷ Duployez N, Decool G, et al. Classification et facteurs pronostiques des leucémies aiguës. Elsevier Masson. 2018

⁸ Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2000;342:998-1006.

⁹ Pui CH, Robison LL, et al. Acute lymphoblastic leukemia. Lancet 2008;371:1030-43

¹⁰ INCA. Les cancers en France, édition 2015. Épidémiologie des cancers. Avril 2016

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de SPRYCEL (dasatinib) sont les thérapeutiques utilisées chez les patients pédiatriques dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoïde à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée, en association à une chimiothérapie.

04.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
GLIVEC (imatinib) <i>Novartis Pharma et ses génériques</i>	Oui	Traitemennt des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.	28/05/14	Important	Dans la stratégie de traitement des enfants atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, GLIVEC, en association avec la chimiothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I).	SS + coll

*classe pharmaco-thérapeutique

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Chez les enfants atteints de LAL Ph+ éligibles, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur HLA identique peut être envisagée après un traitement d'induction.

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de SPRYCEL est GLIVEC (imatinib).

05 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► SPRYCEL 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg et 140 mg, comprimés pelliculés :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Angleterre	Oui	Celle de l'AMM
Autriche	Non	-
Belgique	En cours	-
Danemark	Non	-
Espagne	Non	-
Finlande	En cours	-
Italie	Non	-
Luxembourg	Oui	Celle de l'AMM
Norvège	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM
Portugal	En cours	-
Suède	En cours	-

SPRYCEL dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée, en association avec une chimiothérapie, chez les patients pédiatriques âgés de 1 an et plus.

► SPRYCEL 10 mg/mL, poudre pour suspension buvable :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	En cours	-
Autres pays de l'UE	Non	-

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DANS LA LAL PH+

SPRYCEL (dasatinib) ne dispose pas d'AMM chez l'adulte dans l'indication faisant l'objet du présent avis : LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie.

La commission de la Transparence a évalué SPRYCEL dans la LAL Ph+ chez l'adulte en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur :

Date de l'avis (motif)	14/03/2007 Inscription
Indication	SPRYCEL est indiqué chez des patients adultes atteint de LAL Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Dans la LAL Ph+ après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure, SPRYCEL apporte une ASMR I par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de SPRYCEL (dasatinib) dans la LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en pédiatrie, en association à une chimiothérapie, repose principalement sur les données de l'étude pivot de phase II (CA180372) mono bras, comparative *versus* cohorte historique, en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du dasatinib associé au protocole de chimiothérapie du groupe Berlin Frankfurt-Munster (BFM)¹¹ chez 106 enfants et adolescents atteints d'une LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée. La posologie utilisée dans cette étude (60 mg/m²/jour en continu) est conforme à celle retenue pour l'AMM.

Le laboratoire a également fourni des données cliniques issues d'une étude support de phase II (CA180204) mono bras, multicentrique, non comparitive, en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du dasatinib en association avec un schéma de chimiothérapie de type COG (Children's Oncology Group), chez des adolescents et jeunes adultes atteints d'une LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée. Cette étude ne sera pas décrite dans le présent avis dans la mesure où elle n'est pas conforme à l'AMM :

- Schéma d'administration discontinu : la majorité des patients (41/63) recevait du dasatinib de manière discontinue (deux semaines de traitement suivies d'une à deux semaines sans traitement) ;
- Inclusion d'une population de jeunes adultes jusqu'à 30 ans ;
- Durée médiane de traitement de 30 mois, or le RCP mentionne une durée maximale de deux ans.

Par ailleurs, le protocole de chimiothérapie COG utilisé à la date de réalisation de l'étude CA180204 (recrutement entre 2008 et 2013) n'est plus celui utilisé préférentiellement à ce jour.

07.1 Efficacité

7.1.1 Méthodes

Référence	Bristol-Myers Squibb Company. Dasatinib. A phase 2 multi-center, historically-controlled study of dasatinib added to standard chemotherapy in pediatric patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Clinical study report for study CA180372.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01460160
Objectifs principaux hiérarchisés de l'étude	Comparer l' <u>efficacité à 3 ans</u> du dasatinib en association à la chimiothérapie (protocole BFM), chez l'enfant et l'adolescent atteints d'une LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, en termes de <u>survie sans événement (SSE)</u> par rapport à des cohortes historiques, selon l'ordre hiérarchique suivant : <ul style="list-style-type: none">- Démontrer la supériorité par rapport à la chimiothérapie seule (protocole BFM) de l'étude AIEOP-BFM 2000¹² ;- Démontrer la non-infériorité par rapport à l'imatinib associé à la chimiothérapie (protocole BFM) de l'étude EsPhALL amendée¹³ ;- Démontrer la supériorité par rapport à l'imatinib associé à la chimiothérapie (protocole BFM) de l'étude EsPhALL amendée.
Type de l'étude	Étude de phase 2 mono bras, multicentrique, comparative <i>versus</i> cohortes historiques, en ouvert.

¹¹ Cf. Tableau 6 en annexe : protocole détaillé de la chimiothérapie BFM

¹² Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular Response to Treatment Redefines All Prognostic Factors in Children and Adolescents with B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Results in 3184 Patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 Study. Blood 2010 Apr;115(16):3206-3214. (Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Münster Acute Lymphoblastic Leukemia).

¹³ Binondi A, Schrappe M, Lorenzo DP, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosomepositive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. Lancet. 2012 Sep;13:936-45.

Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 13/04/2012 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 26/07/2017 70 centres dans 5 pays : Australie, Etats-Unis, Canada, Italie et Royaume-Uni</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age au moment du diagnostic : > 1 an et < 18 ans ; - LAL Ph + nouvellement diagnostiquée ; - Présence d'une fusion BCR-ABL t(9;22) documentée, identifiée par cytogénétique, RT-PCR ou FISH dans un laboratoire local ; - Candidat à une chimiothérapie standard (protocole BFM) ; - Traitement par chimiothérapie d'induction selon les soins standards ≤ 14 jours avant l'inclusion ; - Statut de performance ≥ 60% (selon le score de Karnofsky¹⁴ pour les sujets de plus de 16 ans et de Lansky pour les sujets de 16 ans ou moins) ; - Fonctions rénales, hépatiques et cardiaques adéquates ; - Pour les patients suivis dans un centre du COG : inclusion dans une étude dont la classification relève du COG.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de traitement par un inhibiteur BCR-ABL (en général, imatinib) ; - Envahissement extra-médullaire au niveau du testicule, prouvé par biopsie ; - Infection systémique active associée au syndrome de choc septique nécessitant soit un vasopresseur, soit une ventilation mécanique ; - Trouble cliniquement significatif de la fonction plaquettaire (par exemple, maladie de von Willebrand) ; - Maladie cardiovasculaire cliniquement significative, incluant notamment un syndrome congénital d'allongement de l'intervalle QT ou un antécédent d'arythmie ventriculaire ou de bloc cardiaque, - Infarctus du myocarde ou tachyarythmie ventriculaire dans les 6 mois ; - Syndrome de Down ; - Greffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure ; - LAL Ph + survenant comme tumeur maligne secondaire après le traitement d'une tumeur maligne antérieure.
Schéma de l'étude	<p>► <u>Schéma de l'étude CA180372 :</u></p> <p>C : Consolidation ; RT-CNS3 : Radiothérapie cérébrale chez les patients à fort risque neuro-méningé uniquement ; EI : Entretien Intermédiaire ; S : Semaine</p> <p>Phase I (pour tous les patients) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} induction de chimiothérapie (IA, 4 à 5 semaines) : durant les 2 premières semaines de l'étude, les patients recevaient une chimiothérapie standard d'induction de 1^{ère} ligne de LAL. Les patients étaient inclus dans l'étude à partir du moment où leur statut Ph+ était confirmé par cytogénétique, FISH ou PCR avant le 15^{ème} jour, et commençaient à recevoir du dasatinib en continu à partir du jour 15 ; - 2^{ème} induction de chimiothérapie (IB, 4 semaines) ; - Période de récupération (2 à 4 semaines) : arrêt de la chimiothérapie ; - Consolidation de chimiothérapie (9 semaines) : 3 cycles successifs (C1, C2, C3) de

¹⁴ Score de Karnofsky : indice de performance permettant d'évaluer l'état de santé général du patient et ses activités du quotidien, allant de 0 % (état décédé) à 100 % (état général normal, activité normale).

	<p>chimiothérapie de 3 semaines chacun ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Période de récupération (2 semaines) : arrêt de la chimiothérapie. <p>Phase IIa (uniquement pour les patients non éligibles à une GCSH allogénique) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} réinduction de chimiothérapie (9 semaines) ; - Entretien intermédiaire (4 semaines) : les patients ayant un statut CNS-3 (central nervous system) au moment du diagnostic (> 5 leucocytes/μL ou signe d'atteinte nerveuse centrale) recevaient une radiothérapie cérébrale ; - 2^{ème} réinduction de chimiothérapie (9 semaines) ; - Traitement d'entretien par chimiothérapie (62 semaines). <p>Phase IIb (uniquement pour les patients éligibles à une GCSH allogénique) :</p> <p>Les sujets répondant à des critères prédéfinis d'éligibilité à une GCSH allogénique recevaient la greffe et arrêtaient le traitement (dasatinib et chimiothérapie). Ces patients avaient toutefois la possibilité de recevoir 12 mois supplémentaires de dasatinib post-greffe.</p> <p>► <u>Focus sur les deux cohortes historiques utilisées pour la comparaison :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - AIEOP-BFM 2000 : étude de phase 3 randomisée, ayant évalué différents protocoles de chimiothérapie chez des patients âgés de 1 à 18 ans atteints de LAL. - EsPhALL amendée (en cours) : étude de phase 2 monobras ayant évalué l'efficacité de l'imatinib en association à la chimiothérapie en termes de survie sans progression chez 49 patients âgés de 1 à 18 ans atteints de LAL Ph+.
Traitements étudiés	<p><u>Traitements étudiés dans l'étude CA180372 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dasatinib : 60 mg/m²/jour par voie orale sous forme de comprimés, comprimés dispersés ou poudre pour suspension buvable (PPSB), en continu pendant une durée maximale de 2 ans. En raison d'une différence de bioéquivalence observée en pédiatrie d'environ 30 % avec les comprimés selon le RCP, la dose maximale pour les comprimés dispersés ou la PPSB pouvait atteindre 78 mg/m²/jour. Cependant tous les patients ont reçu une dose de 60 mg/m²/jour, quelle que soit la forme orale administrée. - Chimiothérapie associée au dasatinib : protocole BFM (cf. annexe). <p><u>Traitements étudiés dans les cohortes historiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Imatinib (EsPhALL amendée) par voie orale sous forme de comprimé, en continu. - Chimiothérapie (AIEOP-BFM 2000 et EsPhALL amendée) : protocole BFM, identique à l'étude CA180372. A noter que dans l'étude CA180372, l'irradiation cérébrale était effectuée uniquement chez les patients CNS-3.
Critère de jugement principal	<p>Survie sans événement (SSE) évaluée par l'investigateur et définie comme le temps entre le début du traitement par dasatinib et un événement parmi les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de réponse complète dans la moelle osseuse (réponse complète définie par < 5% de lymphoblastes dans la moelle osseuse) ; - Rechute dans la moelle ou extra médullaire ; - Tumeur maligne secondaire ; - Décès toute cause confondue.
Critères de jugement secondaires	<p>6 critères de jugement secondaires et 6 critères exploratoires ont été définis, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale (SG), définie par le délai entre le 1^{er} jour de traitement par le dasatinib et le décès ; - Taux de rémission complète, définis par < 5 % de blastes dans la moelle osseuse et dans le LCR et par l'absence d'autres maladies extra-médullaires, à la fin de l'induction IA et IB et du bloc de consolidation 3 ; - Différence entre le taux de SSE à 3 ans obtenu avec dasatinib en association à la chimiothérapie et celui observé dans l'étude COG AALL0031, calculée en comparant les distributions binomiales du taux de SSE à 3 ans ; - Quantification de la maladie résiduelle (MRD) définie par la détection par PCR de réarrangements du gène de l'immunoglobuline et du récepteur des cellules T spécifiques du clone, à l'aide de trois méthodes : qPCR en temps réel pour les réarrangements de gènes d'immunoglobuline et de récepteurs des lymphocytes T spécifiques des clones, qPCR en temps réel pour les transcrits de BCR-ABL et cytométrie en flux à paramètres multiples.

Taille de l'échantillon	<p>Afin de calculer le nombre de sujets nécessaire et la puissance, les hypothèses suivantes ont été retenues :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux de SSE à 3 ans attendu pour la chimiothérapie seule de 52 % (cohorte historique, étude AIEOP-BFM) ; - taux de SSE à 3 ans attendu pour l'imatinib en association à la chimiothérapie de 78 % (cohorte historique, étude EsPhALL amendée) ; - taux de SSE à 3 ans attendu pour le dasatinib en association à la chimiothérapie de 88 % (gain absolu de 10 % attendu <i>versus</i> la cohorte imatinib) ; - seuil de non infériorité de 5 % ; - risque alpha unilatéral de 5 %. <p>Selon ces hypothèses, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 75 patients (incluant au minimum 20 patients dans chaque tranche d'âge : < 12 ans et ≥ 12 ans) pour mettre en évidence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la supériorité du dasatinib en association à la chimiothérapie <i>versus</i> la chimiothérapie seule, avec une différence de 36 % en termes de taux de SSE à 3 ans et une puissance arrondie à 100 % ; - la non infériorité du dasatinib <i>versus</i> l'imatinib, en association à la chimiothérapie, avec une puissance de 83 % ; - la supériorité du dasatinib <i>versus</i> l'imatinib, en association à la chimiothérapie, avec une différence de 10 % en termes de taux de SSE à 3 ans et une puissance de 54 %. <p>Afin de tenir compte des sorties d'étude estimées à 20 %, le nombre de sujets nécessaires a été estimé entre 75 et 90 patients. La puissance nécessaire avec 90 patients a été évaluée à 85 % pour l'hypothèse de non infériorité et 56 % pour la supériorité du dasatinib <i>versus</i> l'imatinib.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse du critère de jugement principal hiérarchisé :</u></p> <p>Comparaison de la SSE à 3 ans du dasatinib en association à la chimiothérapie de l'étude CA180372 <i>versus</i> des cohortes historiques dans l'ordre hiérarchisé suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Supériorité <i>versus</i> à la chimiothérapie seule (étude AIEOP-BFM 2000) ; 2. Non infériorité <i>versus</i> imatinib associé à la chimiothérapie (étude EsPhALL amendée) ; 3. Supériorité <i>versus</i> imatinib associé à la chimiothérapie (étude EsPhALL amendée). <p>L'analyse principale a été réalisée après la dernière visite de suivi de 3 ans du dernier patient (pas d'analyse intermédiaire pour le critère principal).</p> <p>Les différences entre les taux de SSE à 3 ans ont été calculées en utilisant des proportions binomiales de patients sans événements à 3 ans rapportées à l'ensemble des sujets traités. Les patients perdus de vue au cours de l'étude sans événement ont été considérés comme sans événement pour l'analyse principale. Les taux d'événements ont été présentés avec des intervalles de confiance de Clopper-Pearson bilatéraux à 90% (IC90%). Les différences de taux d'événements ont été testées en utilisant un test du χ^2 de Pearson unilatéral à 5 %.</p> <p>Les tests de non-infériorité ont été réalisés en utilisant l'IC90% pour la différence de traitement (taux de SSE à 3 ans chez les patients traités par le dasatinib associé à la chimiothérapie moins celui chez les patients traités par l'imatinib associé à la chimiothérapie). La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC90% était inférieure à 5 %.</p> <p>Des analyses en sous-groupe sur le critère principal étaient prévues (éligibilité à l'allogreffe, sujets à risque en termes de MRD, en fonction de l'âge), sans gestion du risque alpha. Par conséquent elles sont considérées comme exploratoires et ne sont pas présentées dans l'avis.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires / exploratoires :</u></p> <p>En l'absence de hiérarchisation des critères secondaires et de contrôle de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, les résultats sur les critères secondaires jugés pertinents sont présentés à titre exploratoire.</p> <p><u>Population d'analyse :</u></p> <p>La population d'analyse pour les résultats d'efficacité et de tolérance correspond à la population ITT modifiée (N=106 patients ayant reçu au moins une dose de dasatinib).</p>

	<p><u>Principaux amendements au protocole :</u></p> <p>Au total, 4 amendements au protocole dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amendement 01 du 20/09/11 : modification du plan d'analyse statistique afin de permettre la comparaison <i>versus</i> cohorte historique. - Amendement 02 du 07/12/12 : introduction d'une nouvelle forme pédiatrique du dasatinib en poudre pour suspension buvable. - Amendement 03 du 31/07/13 : augmentation du nombre de sujets nécessaires de 75 à un nombre compris entre 75 et 90.
--	---

7.1.2 Résultats

► Effectifs

Au total, 109 patients ont été inclus dans l'étude CA180372, dont 106 répondaient aux critères d'inclusion et ont été traités par le dasatinib, correspondant à la population d'analyse. Parmi eux, 82 patients ont reçu le dasatinib sous forme de comprimé exclusivement et 24 sous forme de comprimé et de poudre pour suspension buvable (PPSB), dont 8 exclusivement sous forme de PPSB. La durée médiane de traitement a été de 23,6 mois.

► Suivi et exposition au traitement

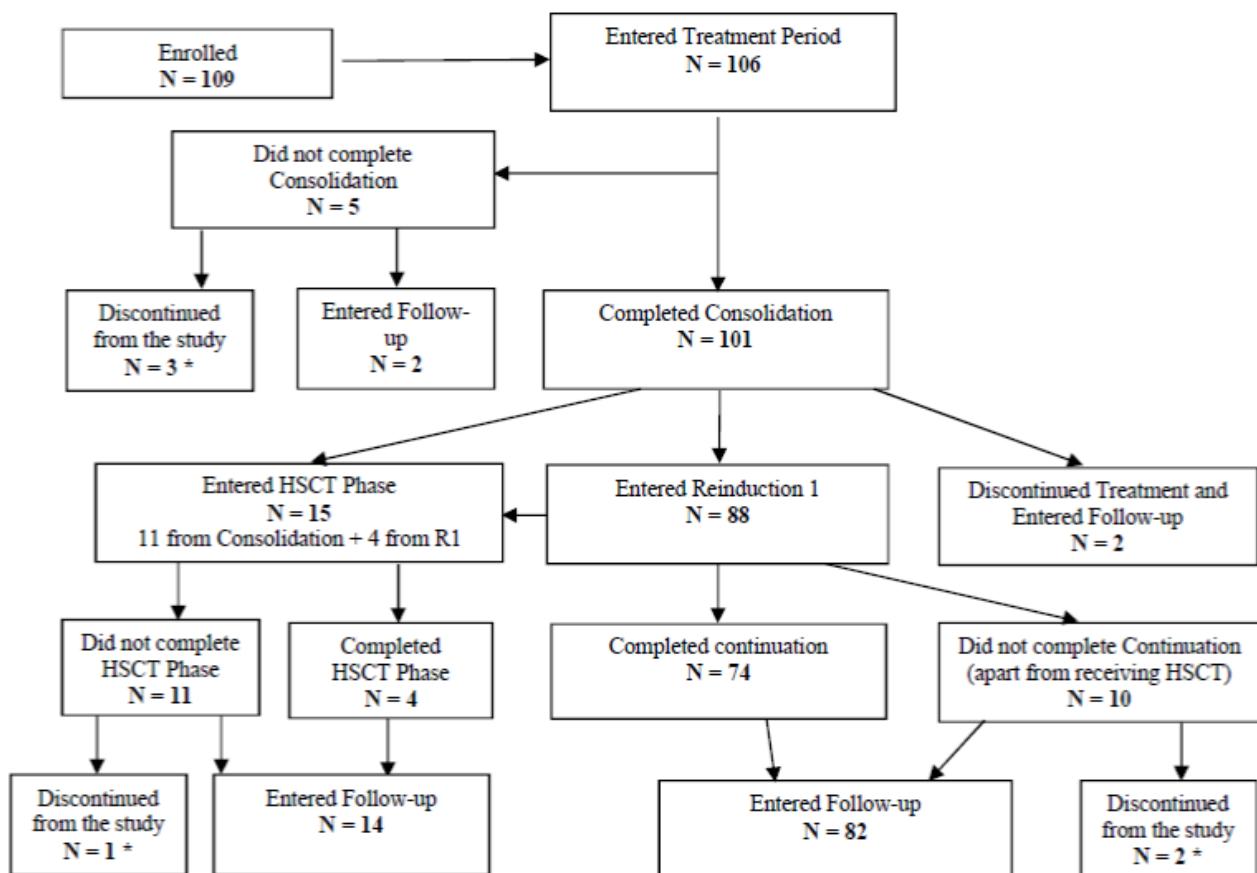


Figure 1 : Répartition des patients de l'étude CA180372

Sur les 101/106 patients ayant terminé la consolidation, 15 % (15/101) ont reçu une greffe allogénique de CSH dont un quart après une phase de réinduction. Par ailleurs 15 % ont reçu une irradiation cérébrale.

Au total, 74 % des patients (78/106) ont terminé la période de traitement de l'étude. Les causes principales d'arrêt de traitement (26 %) étaient : des effets indésirables (7 %), un retrait du consentement (4 %), un arrêt du traitement après allogreffe (4 %) et un manque d'efficacité (3 %). En date de l'analyse principale, 19/106 patients (18 %) étaient sortis d'étude : 15 patients décédés, 3 retraits de consentement et un perdu de vue.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (54 %), caucasiens (80 %), d'âge moyen 9 ans ($\pm 4,5$) et avaient une LAL pré B (98 %) nouvellement diagnostiquée (médiane de 16 jours entre le diagnostic et la 1^{ère} dose de dasatinib), avec chromosome Philadelphie positif (100 %) testé par FISH et/ou PCR. Un transcrit BCR-ABL a été observé dans 86 % des cas. Une maladie extra médullaire était présente chez 18 % des patients et 71 % avaient un statut CNS-1 (absence de blastes détectables dans le liquide céphalo rachidien).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (étude CA180372)

Caractéristiques des patients	Total (N=106)
Âge au diagnostic	
Moyenne (écart-type), années	9,26 (4,47)
> 1 à < 2 ans, n (%)	4 (3,8)
≥ 2 à < 7 ans, n (%)	32 (30,2)
≥ 7 à < 12 ans, n (%)	35 (33,0)
≥ 12 à < 18 ans, n (%)	35 (33,0)
Sexe, n (%)	
Homme	57 (53,8)
Femme	49 (46,2)
Ethnie	
Caucasien	85 (80,2)
Africain ou afro-américain	13 (12,3)
Asiatique	5 (4,7)
Native Hawaïen	1 (0,9)
Autres	1 (0,9)
Délai entre le diagnostic et la 1 ^{ère} dose de dasatinib (jours)	
Médiane (intervalle)	16,0 (8, 19)
Immunophénotype, n (%)	
Précureur B	104 (98,1)
Lymphocyte T	2 (1,9)
Statut CNS*, n (%)	
CNS-1	75 (70,8)
CNS-2	3 (2,8)
CNS-2A	10 (9,4)
CNS-2B	10 (9,4)
CNS-2C	2 (1,9)
CNS-3	3 (2,8)
CNS-3A	1 (0,9)
CNS-3C	1 (0,9)
Non évalué	1 (0,9)
Chromosome Philadelphie positif, n (%)	
Par FISH uniquement	26 (24,5)
Par PCR uniquement	14 (13,2)
Par FISH et PCR	66 (62,3)
Transcrit BCR-ABL, n (%)	
P190	75 (70,8)
P210	16 (15,1)
Non disponible	15 (14,2)
Maladie extra médullaire, n (%)	19 (17,9)
Nombre de leucocytes au diagnostic de la maladie	
Moyenne (* 1 000 cellules / μ L) (ET)	119,17 (187,25)
< 50 000/mm ³ , n (%)	59 (55,7)
50 000-100 000/mm ³ , n (%)	13 (12,3)
>100 000/mm ³ , n (%)	34 (32,1)

*Statut CNS (Central Nervous System): CNS-1 : pas de cellules leucémiques détectables dans le liquide céphalo-rachidien ; CNS-2 : moins de 5 leucocytes/mm³ de sang et une cytopspin positive pour les blastes ; CNS-3 : au moins 5 leucocytes/mm³ et une cytopspin positive pour les blastes.

► **Critère de jugement principal évalué par les investigateurs dans la population d'analyse (ITT modifiée)**

Le critère de jugement principal était **la survie sans événement (SSE) évaluée par l'investigateur** et définie comme le temps entre le début du traitement par dasatinib et la date de survenue d'un événement (absence de réponse complète, rechute, tumeur secondaire ou décès).

A la date de l'analyse principale, après un suivi de 3 ans minimum chez tous les patients (suivi médian non communiqué), selon l'objectif principal hiérarchisé de comparaison des taux de SSE à 3 ans *versus* deux cohortes historiques, l'association dasatinib + chimiothérapie BFM avec un taux de SSE à 3 ans de 66,0 % (IC90% : 57,7 – 73,7) dans l'étude CA180372 a démontré une :

- 1- Supériorité versus chimiothérapie BFM seule (taux SSE à 3 ans dans l'étude AIEOP-BFM-2000 : 49,2 % (IC90% : 38,0 – 60,4), avec un gain absolu de 16,9 % (IC90% : 3,9 – 29,8), p = 0,032).
- 2- Non infériorité versus imatinib + chimiothérapie BFM (taux de SSE à 3 ans dans l'étude EsPhALL amendée : 59,1 % (IC90% : 51,8 – 66,2) ; avec une différence de 6,9 % (IC90% : -3,3 – 17,2)), la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence étant supérieure à la marge de non infériorité de -5 %.
- 3- Absence de supériorité versus imatinib + chimiothérapie BFM dans l'étude EsPhALL amendée (p=0,271).

Tableau 2. Différence de taux de survie sans événement (SSE) à 3 ans entre l'étude CA180372 et les cohortes historiques (AIEOP-BFM 2000 et EsPhALL amendée) selon l'analyse hiérarchique définie

	Taux de SSE à 3 ans		Différence par rapport au contrôle historique	
	% (n/N)	IC _{90%}	% (IC _{90%})	p-value
Analyse 1 (supériorité)				
Cohorte historique : AIEOP-BFM 2000	49,2 (30/61)	(38,0 ; 60,4)	/	/
Etude CA180372	66,0 (70/106)	(57,7 ; 73,7)	16,86 (3,9 ; 29,8)	0,032
Analyse 2 (non-infériorité) et Analyse 3 (supériorité)				
Cohorte historique : EsPhALL amendée	59,1 (81/137)	(51,8 ; 66,2)	/	/
Etude CA180372	66,0 (70/106)	(57,7 ; 73,7)	6,91 (-3,3 ; 17,2)	0,271

Analyse de sensibilité :

En considérant les patients perdus de vue (N=3/106) comme ayant eu un événement, la non-infériorité du dasatinib + chimiothérapie *versus* imatinib + chimiothérapie (étude EsPhALL amendée) sur le critère de jugement principal (taux de SSE à 3 ans) n'est plus démontrée : différence de 4,1 % (IC90% : -6,3 – 14,4).

► **Critères de jugement secondaires évalués par l'investigateur**

Au total, 6 critères de jugement secondaires et 6 critères de jugement exploratoires ont été définis dans le protocole de l'étude CA180372. En l'absence de hiérarchisation de ces critères et de contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ils sont considérés comme exploratoires. Seuls les résultats jugés cliniquement pertinents, bien qu'exploratoires, font l'objet d'une présentation dans le tableau 3.

Tableau 3. Résumé des critères secondaires de l'étude CA180372 considérés exploratoires

	Etude CA180372 N = 106 patients	Etude COG AALL0031 N = 56 patients
Différence de taux de SSE à 3 ans par rapport à l'étude COG AALL0031¹⁵ (contrôle historique)		
- Taux de SSE à 3 ans, n/N (%) (IC90%)	70/106 (66,0) (57,7 ; 73,7)	43/56 (76,8) (65,6 ; 85,7)
- Différence, % (IC90%)		-10,8 (-22,7 ; 1,2)
Survie globale, % (IC95%)		
- à 3 ans	91,5 (84,2 ; 95,5)	
- à 5 ans	78,1 (62,1 ; 88,0)	
Taux de rémission complète, n/N (%)		
- à la fin de l'induction IA	69/106 (65,1)	
- à la fin de l'induction IB	94/106 (88,7)	
- à la fin de la consolidation	99/106 (93,4)	
Quantification de la maladie résiduelle, % (IC95%) (déttection par PCR de réarrangements du gène de l'immunoglobuline et du récepteur des cellules T spécifiques du clone),		
- Taux de MRD négative à la fin de l'induction IB	52,8 (42,9 ; 62,6)	
- Taux de MRD négative à la fin de la consolidation	71,7 (62,1 ; 80,0)	

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée traités par SPRYCEL en association à la chimiothérapie n'était prévue dans l'étude CA180372.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique CA180372

La population d'analyse de la tolérance de l'étude CA180372 correspond aux 106 patients ayant reçu au moins une dose de dasatinib. À la date de l'analyse principale, après un suivi de 3 ans minimum chez tous les patients, la durée médiane de traitement par dasatinib a été de 23,6 mois. Le dasatinib a été administré sous forme orale (comprimé ou poudre pour suspension buvable) en continu, à la dose médiane de 60 mg/m²/jour.

► Evénements indésirables (EI)

La totalité des patients traités par dasatinib ont rapporté au moins un EI (106/106), considéré comme lié au dasatinib pour 83 % d'entre eux (88/106). Les EI les plus fréquents, tout grade confondu, ont été notamment : neutropénies fébriles (89 %), fièvre (87 %), anémies (79 %), nausées et vomissements (80 %), diarrhées (75 %), céphalées (69 %), neutropénies et constipation (55 %), thrombocytopénies (52 %), éruptions cutanées (46 %), fatigue (55 %) et douleurs (28 %).

Des EI de grade 3-4 ont été observés chez tous les patients, et pour 70 % ces EI étaient considérés comme liés au dasatinib. Les EI de grade 3-4 les plus fréquents étaient principalement : neutropénies fébriles (88 %), infections (84 %), anémies (77 %), thrombocytopénies et neutropénies (49 %).

Au moins un événement indésirable grave (EIG) a été rapporté chez 95 % des patients (101/106), considéré comme lié au dasatinib chez 42 % d'entre eux (44/106). Les EIG les plus fréquents ont

¹⁵ Schultz KR, Carroll A et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Study AALL0031. Leukemia. 2014 Jul; 28(7): 1467–1471

été : neutropénies fébriles (76 %), fièvre (49 %), neutropénies (24 %) et hypotensions artérielles (21 %).

► Arrêts de traitement

Au total, 7 % des patients (7/106) ont arrêté le traitement de manière définitive pour cause d'EI, dont 4 % d'EI de grade 3 à 4 (infections et thrombocytopénie). L'arrêt de traitement a été imputé au dasatinib pour 2 patients (thrombocytopénie de grade 3 et hypersensibilité au traitement).

A noter que des interruptions de traitements ont été rapportées chez 73 % des patients, pour cause de toxicité hématologique (14 %) et non hématologique (41 %). Une diminution de dose a été nécessaire chez 20 % des patients, pour toxicité non hématologique principalement (12 %).

► Evénements indésirables d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier observés dans l'étude ont été cohérents avec le profil de tolérance connu du dasatinib. Les plus fréquents étaient : nausées et vomissements (87 %), troubles respiratoires (80 %), diarrhées (75 %), éruptions cutanées (72 %), hémorragies (61 %), fatigue (58 %) et rétention hydrique (52 %).

► Décès

A la date de l'analyse principale, 15/106 décès ont été répertoriés (14 %), dont la majorité (11 %) est survenue après la période de consolidation. Les causes de décès étaient les infections (7 %), la maladie (2 %), l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (2 %), une défaillance organique associée à une infection (2 %), un arrêt cardiaque et une cause inconnue.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

SPRYCEL fait l'objet d'un plan de gestion des risques qui a été mis à jour en date du 02/07/2018. Cette mise à jour concernait notamment :

- L'ajout d'informations pédiatriques provenant des études CA180372 et CA180204 ;
- La suppression dans la partie « Informations manquantes » de « données concernant la LAL Ph+ < 18 ans » et de « données selon les groupes ethniques ».

Tableau 4. PGR de SPRYCEL (version 16.1 du 2 juillet 2018)

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Myélosuppression- Rétention de fluides- Hémorragie- Allongement de l'intervalle QT- Grossesse avec malformation ou toxicité fœtale ou néonatale- HTAP
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- 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	<ul style="list-style-type: none">- Carcinogénicité- Données concernant les enfants < 1 an- Données sur la reproduction et la lactation

7.3.3 Données issues des Periodic Benefit - Risk Evaluation Report (PBRER)

Depuis la précédente évaluation de SPRYCEL (dasatinib) par la commission de la Transparence dans son avis du 20 mars 2019, le PBRER n°6 couvrant la période du 28/06/2017 au 27/06/2018 est disponible. Le rapport d'évaluation du PRAC du 17/01/2019 considère que le rapport bénéfice / risque du dasatinib demeure inchangé dans les indications de l'AMM et recommande de procéder aux modifications de RCP suivantes :

- ajout à la section 4.4 et 4.8 du risque de micro angiopathie thrombotique avec une fréquence indéterminée ;
- ajout à la section 4.8 des douleurs musculo-squelettiques rapportées pendant ou après l'arrêt du traitement

7.3.4 Données issues du RCP

Le RCP dans sa rubrique « 4.8 Effets indésirables » précise :

« Les données décrites ci-dessous correspondent à une exposition au SPRYCEL, en monothérapie, à toutes les doses évaluées dans les études cliniques (N = 2 900), incluant 324 patients adultes atteints d'une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, 2 388 patients adultes atteints de LMC ou de LAL Ph+ en phase chronique ou avancée résistants ou intolérants à l'imatinib, et 188 patients pédiatriques.

Chez 2 712 patients adultes atteints de LMC en phase chronique, de LCM ou de LAL Ph+ en phase avancée, la durée médiane de traitement était de 19,2 mois (intervalle de 0 à 93,2 mois). Dans un essai randomisé mené chez des patients atteints de LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, la durée médiane du traitement était d'environ 60 mois. Chez les 1 618 patients adultes atteints de LMC en phase chronique, la durée médiane du traitement était de 29 mois (intervalle de 0 à 92,9 mois). Chez les 1 094 patients adultes atteints de LMC ou de LAL Ph+ en phase avancée, la durée médiane du traitement était de 6,2 mois (intervalle de 0 à 93,2 mois). Parmi les 188 patients inclus dans les études pédiatriques, la durée médiane du traitement était de 26,3 mois (intervalle de 0 à 99,6 mois). Dans le sous-groupe de 130 patients pédiatriques atteints de LMC en phase chronique traités par SPRYCEL, la durée médiane du traitement était de 42,3 mois (intervalle de 0,1 à 99,6 mois).

La majorité des patients traités par SPRYCEL a présenté des effets indésirables à un moment donné. Dans la population générale de 2 712 sujets adultes traités par SPRYCEL, 520 (19 %) ont présenté des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement.

Le profil général de tolérance de SPRYCEL dans la population pédiatrique atteinte de LMC Ph+ PC était similaire à celui de la population adulte, indépendamment de la formulation, à l'exception de l'absence de cas rapporté d'épanchement péricardique, d'épanchement pleural, d'œdème pulmonaire ou hypertension pulmonaire dans la population pédiatrique. Parmi les 130 sujets pédiatriques atteints de LMC PC traités par SPRYCEL, 2 (1,5 %) ont présenté des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement.

[...]

De plus, SPRYCEL a été administré en association avec une chimiothérapie dans deux études menées auprès d'un total de 161 patients pédiatriques atteints de LAL Ph+. Dans l'étude pivot, 106 patients pédiatriques ont reçu SPRYCEL en association à une chimiothérapie selon un schéma posologique continu. Dans l'étude support, sur 55 patients pédiatriques, 35 patients ont reçu SPRYCEL en association à une chimiothérapie selon un schéma posologique discontinu (deux semaines de traitement suivies d'une à deux semaines sans traitement) et 20 patients ont reçu SPRYCEL en association à une chimiothérapie selon un schéma posologique continu. Parmi les 126 patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ traités par SPRYCEL selon un schéma posologique continu, la durée médiane du traitement a été de 23,6 mois (intervalle : 1,4 à 33 mois).

Parmi les 126 patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ recevant le traitement selon le schéma posologique continu, 2 patients (1,6 %) ont présenté des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement. Les effets indésirables rapportés à une fréquence ≥10 % dans ces deux études pédiatriques chez des patients recevant le traitement selon un schéma posologique continu sont

présentés dans le Tableau 5. Il est à noter qu'un épanchement pleural a été rapporté chez 7 patients (5,6 %) de ce groupe, qui n'est donc pas mentionné dans le tableau.

Tableau 5. Effets indésirables rapportés chez ≥ 10 % des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ traités par SPRYCEL selon un schéma posologique continu en association à une chimiothérapie (N=126)^a

Effets indésirables	Pourcentage (%) de Patients	
	Tous grades	Grades 3/4
Neutropénie fébrile	27,0	26,2
Nausée	20,6	5,6
Vomissement	20,6	4,8
Douleur abdominale	14,3	3,2
Diarrhée	12,7	4,8
Pyrexie	12,7	5,6
Maux de tête	11,1	4,8
Diminution de l'appétit	10,3	4,8
Fatigue	10,3	0

^a Dans l'étude pivot, sur 106 patients au total, 24 patients ont pris la poudre pour suspension buvable au moins une fois, dont 8 ayant pris exclusivement la formulation en poudre pour suspension buvable

[...]

Population pédiatrique

Le profil de tolérance de SPRYCEL administré en monothérapie chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC était similaire au profil de tolérance chez les adultes. Le profil de tolérance de SPRYCEL administré en association à une chimiothérapie chez les patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ était cohérent avec le profil de tolérance connu de SPRYCEL chez l'adulte et avec les effets attendus de la chimiothérapie, à l'exception d'un taux d'épanchement pleural inférieur chez les patients pédiatriques par rapport aux adultes.

Dans les études pédiatriques portant sur la LMC, les taux d'anomalies biologiques étaient cohérents avec les valeurs biologiques attendues chez l'adulte.

Dans les études pédiatriques portant sur la LAL, les taux d'anomalies biologiques étaient cohérents avec le profil connu de paramètres biologiques chez l'adulte, dans le contexte d'un patient atteint d'une leucémie aiguë recevant une chimiothérapie. »

07.4 Données de pharmacocinétique

Selon le RCP, « La pharmacocinétique du dasatinib a été évaluée chez 104 patients pédiatriques atteints de leucémie ou de tumeurs solides (72 ayant reçu la formulation en comprimés et 32 ayant reçu la poudre pour suspension buvable).

[...]

Une étude de bioéquivalence évaluant la poudre pour suspension buvable par rapport à la formulation en comprimés de référence chez 77 patients adultes a montré que l'exposition avec la poudre pour suspension buvable était 19 % inférieure à celle des comprimés de référence.

Les données relatives à la concentration chez 32 patients pédiatriques traités avec la poudre pour suspension buvable à la dose de 72 mg/m² ont été regroupées avec les données concernant la formulation en comprimés pour un modèle pharmacocinétique de la population (PPK). Cette dernière a révélé que l'exposition avec la poudre pour suspension buvable (mesurée par la concentration moyenne à l'état d'équilibre dans le temps [Cmss]) à la dose de 72 mg/m² était environ 30 % plus faible que celle de la formulation en comprimés à la dose de 60 mg/m². Une simulation basée sur un modèle de la PPK a permis de prédire que la recommandation de dosage selon des intervalles de poids décrite pour le comprimé, dans la rubrique 4.2, devrait fournir une exposition similaire à celle d'un comprimé à la dose de 60 mg/m². Ces données doivent être

prises en compte si des patients doivent passer de la poudre pour suspension buvable aux comprimés, ou vice-versa. »

07.5 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication de SPRYCEL (dasatinib) en comprimé et poudre pour suspension buvable (PPSB) dans l'indication des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, en association avec une chimiothérapie, repose sur les résultats d'une étude de phase II (CA180372) monobras, comparative *versus* cohortes historiques, en ouvert.

A noter que SPRYCEL est actuellement remboursable en pédiatrie dans la LMC Ph+ en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib, mais ne dispose pas d'AMM chez l'adulte dans LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, indication faisant l'objet du présent avis.

Le schéma d'étude incluait une phase commune à tous les patients durant laquelle le dasatinib était administré en continu à la dose de 60mg/m²/j à partir du 15^{ème} jour d'induction de la chimiothérapie (à partir du moment où le statut Ph+ était confirmé), en association à la chimiothérapie BFM selon un schéma thérapeutique classique (induction, consolidation, entretien). A l'issue de la phase de consolidation, en fonction de l'éligibilité des patients à une allogreffe de CSH, les patients pouvaient :

- En l'absence d'allogreffe, continuer le traitement (dasatinib et chimiothérapie) selon un schéma de réinduction et d'entretien (phase IIa)
- En cas d'allogreffe, arrêter le traitement (dasatinib et chimiothérapie), avec possibilité de retraitement par dasatinib pour 12 mois supplémentaires post-allogreffe (phase IIb).

Cette étude a inclus 106 patients. A la date de l'analyse principale, après un suivi de 3 ans, la durée médiane de traitement a été de 23,6 mois. Les patients étaient majoritairement de sexe masculin (54 %), d'âge moyen 9 ans et avaient une LAL pré B (98 %) nouvellement diagnostiquée, avec chromosome Philadelphie positif (100 %). Un transcrit BCR-ABL a été observé dans 86 % des cas. Une maladie extra médullaire était présente chez 18 % des patients et 70 % avaient un statut CNS-1 (absence de blastes détectables dans le liquide céphalo rachidien). Au total, 15 % des patients avaient reçu antérieurement une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

En l'absence de bras comparateur, l'étude CA180372 a comparé le taux de survie sans événement (SSE) à 3 ans du dasatinib associé au protocole de chimiothérapie BFM à deux cohortes historiques traitées par chimiothérapie BFM seule (cohorte de l'étude AIEOP-BFM 2000) ou par l'association imatinib + chimiothérapie BFM (cohorte de l'étude EsPhALL amendée). La posologie et la durée du traitement dans l'étude CA180372 étaient conformes à l'AMM, pour la forme en comprimé uniquement. En effet, bien qu'il existe une différence de bioéquivalence de 30 % entre les comprimés et la forme buvable, tous les patients ont reçu une dose de 60 mg/m²/jour, quelle que soit la forme orale administrée.

► Efficacité

Le critère principal était la survie sans événements (SSE) à 3 ans évaluée par l'investigateur.

Cette étude a démontré, selon l'analyse hiérarchisée :

- 1- la supériorité de l'association dasatinib + chimiothérapie BFM (SSE à 3 ans de 66,0 % (IC90% : 57,7 – 73,7)) par rapport à la chimiothérapie BFM seule (SSE à 3 ans de 49,2 % (IC90% : 38,0 – 60,4)), avec un gain absolu de 16,9 % (IC90% : 3,9 – 29,8), p = 0,032 ;
- 2- la non-infériorité du dasatinib par rapport à l'imatinib, en association à la chimiothérapie BFM (SSE à 3 ans de 59,1 % (IC90% : 51,8 – 66,2)), avec une différence de 6,9 % (IC90% : -3,3 – 17,2) ; la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence étant supérieure à la marge de non infériorité de -5 % ;
- 3- l'absence de supériorité du dasatinib par rapport à l'imatinib, en association à la chimiothérapie BFM (p=0,271).

La survie globale à 3 ans (critère de jugement exploratoire) était de 91,5 % (IC95% : 84,2 – 95,5).

Aucune donnée de qualité de vie des patients âgés de 1 à 18 ans atteints de LAL Ph+ issue de l'étude CA180372 n'était disponible.

► Tolérance

Parmi les 106 patients, 26 % des patients ont arrêté le traitement de manière définitive, dont 7 % pour cause d'effets indésirables. Des interruptions de traitements ont été rapportées chez 73 % des patients et une diminution de dose a été nécessaire chez 20 % des patients.

La totalité des patients traités par dasatinib a rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents, tout grade confondu, ont été notamment : neutropénies fébriles (89 %), fièvre (87 %), nausées et vomissements (80 %), anémies (79 %), diarrhées (75 %), céphalées (69 %), neutropénies et constipations (55 %), fatigue (55 %), thrombocytopénies (52 %), éruptions cutanées (46 %) et douleurs (28 %). Des EI de grade 3 à 4 ont été observés pour la totalité des patients. Il s'agissait principalement de neutropénies fébriles (88 %), infections (84 %), anémies (77 %), thrombocytopénies et neutropénies (49 %).

Au moins un EI grave a été rapporté chez 95 % des patients (101/106) : neutropénies fébriles (76 %), fièvre (49 %), neutropénies (24 %) et hypotensions (21 %). Au total, 15 décès ont été répertoriés.

La tolérance observée dans l'étude CA180372 est en accord avec le profil de tolérance connu de SPRYCEL. Le RCP fait notamment état du risque infectieux, de myélosuppression, de rétention hydrique, de risque cardiaque et d'hémorragies.

► Discussion

Au total, la demande d'inscription dans cette extension d'indication repose sur les seules données d'une étude comparative *versus* cohortes historiques. Les résultats obtenus ayant démontré une supériorité *versus* chimiothérapie et une non infériorité *versus* imatinib, en association à la chimiothérapie présentent des limites méthodologiques compte tenu :

- de l'absence de comparaison directe randomisée *versus* l'imatinib, alors que celle-ci était faisable, ceci ne permettant pas de positionner le dasatinib par rapport à l'imatinib ;
- du type de comparaison indirecte, sans recherche ni ajustement sur les potentiels facteurs de confusion, ne permettant pas de garantir la comparabilité des groupes ;
- du biais de sélection possible concernant le choix des cohortes historiques, bien que l'étude EsPhALL amendée soit une étude récente, protocolisée, étudiant l'imatinib en association au protocole de chimiothérapie BFM utilisé actuellement ;
- de la non infériorité démontrée du dasatinib *versus* l'imatinib avec un IC de 90 %, traduisant un risque de faux positif consenti important ;
- du risque de biais d'évaluation du critère de jugement principal, réalisée par les investigateurs en ouvert.

Il est à préciser que la supériorité démontrée *versus* chimiothérapie n'apporte pas d'information sur le positionnement du dasatinib dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, qui repose sur l'association de l'imatinib à la chimiothérapie.

De plus, il n'est noté aucune comparaison avec la tolérance connue de l'imatinib.

Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible en pédiatrie concernant la durée optimale de traitement par dasatinib, notamment sur l'arrêt de traitement après obtention d'une rémission cytologique complète et sur le maintien d'une rémission après arrêt.

Néanmoins, la population étudiée est transposable à l'ensemble des enfants et adolescents à traiter dans la mesure où la totalité avait une LAL Ph+ non prétraitée, d'âge médian au diagnostic 9 ans, similaire à celui retrouvé dans la littérature, légèrement plus âgé que dans les autres types de LAL.

Malgré le peu de données disponibles concernant la présentation en PPSB et l'absence de bioéquivalence entre les deux formes orales (comprimé pelliculé et PPSB) conduisant à des recommandations posologiques faites en pédiatrie à partir d'une simulation basée sur un modèle

pharmacocinétique, il est à souligner l'intérêt d'une mise à disposition d'une présentation adaptée à la pédiatrie. Pour autant, l'effet du dasatinib en PPSB à la dose bioéquivalente aux comprimés n'est pas connu. En effet, tous les patients de l'étude CA180372 ont reçu une dose de 60 mg/m²/jour, quelle que soit la forme orale administrée.

Compte tenu de la démonstration de la non infériorité du dasatinib *versus* l'imatinib, en association à la chimiothérapie et des réserves méthodologiques soulevées, il n'est pas attendu d'impact de SPRYCEL (dasatinib) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, SPRYCEL n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical couvert.

07.6 Programme d'études

A la demande de l'Agence Européenne du Médicament, une étude de pharmacocinétique est en cours chez des sujets pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique Ph+ en phase chronique sous dasatinib comprimé (60 mg/m²) passant à la suspension buvable à une posologie de 90 mg/m² durant 1 ou 2 semaines, pendant lesquelles des données de pharmacocinétiques seront collectées. Il s'agit d'une sous-étude de l'étude CA180226 (étude pivot de l'indication LMC pédiatrie de SPRYCEL).

Concernant la LAL Ph+ pédiatrique, une analyse post-autorisation est prévue afin de démontrer que le modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK) proposé dans le cadre de cette indication prend correctement en compte les effets de la chimiothérapie sur l'absorption, conformément aux recommandations européennes existantes sur les modèles PBPK.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE 3,8,16,17

La stratégie thérapeutique actuelle des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) Ph+ en 1^{ère} ligne de traitement consiste en une polychimiothérapie en 3 phases successives :

- une phase d'induction (4 à 6 semaines) dont l'objectif principal est d'obtenir une rémission cytologique complète (taux de blastes dans la moelle osseuse ≤ 5 %) avec une maladie résiduelle négative, qui associe généralement un corticoïde avec la vincristine, l'asparaginase et éventuellement une anthracycline ;
- une phase de consolidation / intensification (6 à 9 mois) permettant de prolonger la rémission complète et de réduire le risque de rechute, qui comporte notamment la 6-mercaptopurine, le cyclophosphamide, l'étoposide et le méthotrexate ;
- et une phase d'entretien (environ 2 ans) afin d'éradiquer la maladie résiduelle et prévenir le risque de rechutes, qui utilise des protocoles de chimiothérapie moins intenses et de préférence par voie orale : 6-mercaptopurine et méthotrexate.

Une prophylaxie neuro-méningée par chimiothérapie intrathécale (triple association de méthotrexate, cytarabine et corticoïde) est associée pour prévenir l'atteinte du système nerveux central. De par ses complications, la place de l'irradiation crânienne dans la prévention des rechutes du SNC est réservée à quelques cas particuliers (5 à 20 %) de patients à très haut risque de rechute neuro-méningée.

En fonction des situations (notamment LAL Ph+ à haut risque de rechute) et en cas de donneur HLA compatible, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) peut être envisagée après l'obtention d'une première rémission.

Les recommandations internationales préconisent un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant la protéine de fusion BCR-ABL en cas de translocation chromosomique t(9;22) (chromosome Philadelphie) associé aux 3 phases de chimiothérapie. GLIVEC (imatinib) est le traitement de référence. Cependant, il est souligné qu'aucune présentation de GLIVEC (imatinib) adaptée aux jeunes enfants n'est disponible.

Place de SPRYCEL dans la stratégie thérapeutique :

SPRYCEL (dasatinib), sous forme de comprimé pelliculé ou poudre pour suspension buvable, représente une alternative à GLIVEC (imatinib), en comprimé pelliculé, dans le traitement des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, en association à la chimiothérapie.

La durée optimale de traitement par dasatinib en pédiatrie n'a pas été étudiée ; en effet, en cas d'obtention d'une réponse cytologique complète pendant le traitement, le maintien de l'efficacité après arrêt du traitement n'est pas évalué.

La Commission souligne l'intérêt de la mise à disposition d'une présentation en poudre pour suspension buvable, notamment chez les jeunes enfants. Elle rappelle toutefois que les deux formes orales (comprimé et poudre) ne sont pas bioéquivalentes. Les recommandations relatives à la posologie (cf RCP) doivent être suivies en cas de passage d'une forme à l'autre.

¹⁶ NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pediatric Acute Lymphoblastic leukemia. Version 1.2020. May 30, 2019

¹⁷ National Cancer Institute. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®) Health Professional Version. Disponible sur le site :

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page1/AllPages> (consulté le 31/10/19)

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- La leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B avec chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+) de l'enfant est une hémopathie maligne rare et grave, engageant le pronostic vital.
- SPRYCEL (dasatinib) est un traitement spécifique de la LAL Ph+, à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe une alternative thérapeutique chez les patients nouvellement diagnostiqués, GLIVEC (imatinib).
- SPRYCEL (dasatinib), sous forme de comprimé pelliculé ou poudre pour suspension buvable, représente une alternative à GLIVEC dans le traitement des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, en association à la chimiothérapie.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LAL Ph+,
- de sa faible incidence chez l'enfant,
- du besoin médical couvert en 1^{ère} ligne par GLIVEC (imatinib),
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité (seule démonstration d'une supériorité *versus* chimiothérapie et d'une non infériorité *versus* imatinib dans une étude ayant des limites méthodologiques),
- de l'absence d'impact sur la qualité de vie ou l'organisation des soins en l'absence de données,

SPRYCEL n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPRYCEL est important dans l'indication des patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à Chromosome Philadelphie nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication des patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à Chromosome Philadelphie nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé : 100 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité disponibles issues d'une étude de phase II monobras comparative *versus* cohorte historique ayant démontré la non infériorité du dasatinib *versus* l'imatinib, en association à la chimiothérapie, et des réserves méthodologiques soulevées ;
- de l'absence de comparaison directe *versus* l'imatinib, alors que celle-ci était faisable ;
- du besoin médical couvert par l'imatinib en association à la chimiothérapie chez les patients pédiatriques ayant une LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée ;

la Commission considère que SPRYCEL (dasatinib) en association à la chimiothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à la chimiothérapie.

09.3 Population cible

La population cible de SPRYCEL (dasatinib) dans cette indication est celle des patients âgés de moins de 18 ans ayant une leucémie aigüe lymphoblastique avec chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+), nouvellement diagnostiquée.

Considérant la stabilité de l'évolution de l'incidence des LAL, l'estimation des LAL nouvellement diagnostiquées est réalisée à partir des dernières données d'incidence disponibles de 2018. Ainsi le nombre de nouveaux cas de LAL en France permettant d'initier l'estimation de la population cible est de 900, dont 407 survenant avant l'âge de 15 ans et 61 entre 15 et 19 ans, soit 468 survenant avant l'âge de 19 ans (ce chiffre sera retenu pour la suite du calcul en approximation de la population pédiatrique, en l'absence de donnée plus précise disponible)⁵.

Sachant que la LAL Ph+ représente environ 3 à 5 % des LAL de l'enfant,² la population cible de SPRYCEL dans le traitement de la LAL Ph+ en pédiatrie peut être estimée à environ **14 à 24 patients par an**.

En conclusion, la population cible de SPRYCEL dans cette indication est au maximum de 30 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 20 novembre 2019 Date d'adoption : 4 décembre 2019 Date d'examen des observations du laboratoire : 8 janvier 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (expertise externe)
Présentations concernées	<u>SPRYCEL 20 mg, comprimé pelliculé</u> 60 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 34009 377 637 9 0) 1 flacon de 60 comprimés (CIP : 34009 377 635 6 1) <u>SPRYCEL 50 mg, comprimé pelliculé</u> 60 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 34009 377 641 6 2) 1 flacon de 60 comprimés (CIP : 34009 377 638 5 1) <u>SPRYCEL 70 mg, comprimé pelliculé</u> 60 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 34009 377 644 5 2) 1 flacon de 60 comprimés (CIP : 34009 377 642 2 3) <u>SPRYCEL 100 mg, comprimé pelliculé</u> 30 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 34009 391 595 8 4) 1 flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 391 594 1 6) <u>SPRYCEL 140 mg, comprimé pelliculé</u> 30 plaquettes de 1 comprimé (CIP : 34009 494 617 4 5) 1 flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 494 616 8 4) <u>SPRYCEL 10 mg/mL, poudre pour suspension buvable</u> B/1 (CIP : 34009 301 602 6 8)
Demandeur	Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20/11/2006 Extension de l'AMM dans l'indication dans la LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie : 06/02/2019 Engagements dans le cadre de l'AMM concernant la LAL Ph+ pédiatrique : une analyse post-autorisation sera menée pour démontrer que le modèle pharmacocinétique physiologique (PBPK) proposé dans le cadre de cette indication prend correctement en compte les effets de la chimiothérapie sur l'absorption, conformément aux recommandations européennes existantes sur les modèles PBPK. Plan de gestion de risques (v.16.1)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I SPRYCEL n'a plus le statut de médicament orphelin depuis novembre 2016, après le terme des 10 ans de protection. Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH). Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie. Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé en oncologie ou en hématologie, ou médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT).
Classification ATC (2018)	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs des protéines kinases L01XE06 Dasatinib

Tableau 6. Principaux protocoles de chimiothérapies chez les patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée

	Protocole BFM	Protocole COG
Durée totale du traitement	104 semaines	127 semaines
Durée du traitement intensif	31 semaines	71 semaines
Phase I		
Méthotrexate à hautes doses (5 mg/m ²)	2 doses	9 doses
Asparaginases	8 * 10 000 UI/m ² <i>E. Coli</i> 3 * 25 000 UI/m ² <i>E. Coli</i>	2 * 6 000 UI/m ² <i>E. Coli</i> 2 * 2 500 UI/m ² PEG
Vincristine	10 * 1,5 mg/m ² vindésine *2	16 * 1,5 mg/m ²
Cytarabine	14,4 g/m ²	36 g/m ²
Dexaméthasone	720 mg/m ²	468 mg/m ²
Cyclophosphamide	4 000 mg/m ²	11 000 mg/m ²
Phase II		
Ifosfamide	4 000 mg/m ²	9 000 mg/m ²
Etoposide	500 mg/m ²	3 500 mg/m ²
Mercaptourine (6-MP) ou thioguanine (6-TG)	6-MP : 14 * 60 mg/m ² 6-TG : 28 * 60 mg/m ²	6-MP : 130 * 75 mg/m ²
Méthotrexate par voie orale	/	19 * 20 mg/m ²
Chimiothérapie intrathécale (ITT)	IT MTX * 4 et ITT * 3	ITT * 18
Irradiation cérébrale	1 800 cGy pour les CNS- 2 400 cGy pour les CNS+	1 200 cGy pour les CNS 1 ou 2 1 800 cGy pour les CNS 3
Entretien		
Durée du traitement d'entretien	68 semaines	56 semaines
Mercaptourine	50 mg/m ² /jour	75 mg/m ² /jour
Méthotrexate	20 mg/m ² /semaine	20 mg/m ² /semaine
Vincristine	/	14 * 1,5 mg/m ²
Dexaméthasone	/	70 * 16 mg/m ²