



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 février 2008

**TASIGNA 200 mg, gélule – plaquettes thermoformées (CIP 382 786-9)
B/28**

**TASIGNA 200 mg, gélule – plaquettes thermoformées (CIP 382 788-1)
B/112**

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

nilotinib

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 19 novembre 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

nilotinib

1.2. Originalité

Tasigna est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase Abl de l'oncoprotéine Bcr-Abl, à la fois dans les lignées cellulaires et dans les cellules leucémiques primaires chromosome Philadelphie positives. La substance présente une forte affinité pour le site de liaison de l'ATP, ce qui en fait un inhibiteur puissant du Bcr-Abl de type sauvage, également actif contre 32 sur 33 formes mutantes du Bcr-Abl résistantes à l'imatinib.

1.3. Indication

« Tasigna est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome de 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. »

1.4. Posologie

« La posologie recommandée de Tasigna est de 400 mg deux fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : antinéoplasiques
L01X: autres antinéoplasiques
L01XE: inhibiteur de protéine tyrosine kinase
L O1XE08 : nilotinib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

SPRYCEL (dasatinib)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- GLIVEC (imatinib) et les antinéoplasiques qui possèdent une indication dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) Ph+.

Ces médicaments antinéoplasiques sont utilisés en association, dans le cadre de protocoles thérapeutiques codifiés, notamment l'aracytine en association à l'interféron alfa, le protocole VAD (vincristine, doxorubicine et dexaméthasone) et le protocole hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de TASIGNA dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome de Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib sont issues de l'étude 2101 de phase I/II non comparative. Cette étude comportait 4 groupes¹ dont deux ont fourni les patients atteints de LMC : en phase chronique (LMC-PC) pour l'étude 2101E2 et en phase accélérée (LMC-PA) pour l'étude 2101E1.

3.1. Efficacité

Afin de faciliter la lecture de la présentation des études, la définition de la résistance hématologique ou l'intolérance à l'imatinib est résumée ci-après (le détail de ces définitions est donné en annexe) :

L'intolérance à l'imatinib était définie par l'arrêt de traitement en raison d'une toxicité chez des patients qui n'étaient pas en réponse cytogénétique majeure au moment de l'entrée dans l'étude.

La résistance à l'imatinib inclut l'échec d'obtention d'une réponse hématologique complète (après 3 mois), d'une réponse cytogénétique (après 6 mois) ou d'une réponse cytogénétique majeure (après 12 mois) ou la progression de la maladie après une précédente réponse cytogénétique ou hématologique.

Etude 2102 E2

Etude non comparative chez 320 patients en **phase chronique de LMC**, résistants ou intolérants à l'imatinib

Critère principal : pourcentage de réponse cytogénétique majeure (RCyM) (complète + partielle). La réponse cytogénétique est quantifiée de la façon suivante :

- complète : 0% cellule Ph+
- partielle : 1% - 35% cellules Ph+
- mineure : 36% - 65% cellules Ph+
- minime : 66% - 95% cellules Ph+
- absente : >95% cellules Ph+

Critères secondaires :

- délai d'obtention , durée des RCyM et RCyC et perte de la RCyM et de la RCyC,
- pourcentage de réponse hématologique complète (RHC), délai d'obtention, durée de la RHC et perte de la RHC,
- délai jusqu'à progression, délai jusqu'à échec du traitement, délai jusqu'à apparition d'une phase accélérée ou blastique
- survie globale

¹ Les deux autres groupes ont concerné la phase blastique de la LMC et la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à chromosome Philadelphie (Ph+)

Résultats :

L'âge médian des patients était de 58 ans.

Environ 70% avaient les critères de résistance à l'imatinib et 30% une intolérance à ce traitement.

Environ 36% des patients étaient en réponse hématologique complète à l'inclusion.

La durée médiane de traitement par Tasigna a été de 341 jours.

Le pourcentage de réponse cytogénétique majeure (RCyM) a été de 49% (156/320) dont 34,4% de réponse complète. Ce pourcentage a été comparable entre les patients résistants à l'imatinib (107/226 soit 47,3%) et ceux intolérants à l'imatinib (49/94 soit 52,1%).

Dans la plupart des cas, la RCyM est survenue dans les 3 mois (médiane : 2,8 mois) suivant le début du traitement par Tasigna et la durée médiane de cette réponse n'a pas été atteinte.

Parmi les 156 patients ayant eu une RCyM, 60,6% était toujours en RCyM après 12 mois. Le délai médian jusqu'à progression vers une phase accélérée ou une crise blastique n'a pas été atteint. Le taux de survie global estimé à 1 an est de 95,5%.

Les patients ayant une réponse hématologique complète à l'inclusion ont obtenu plus rapidement une RCyM (1 mois versus 2,8 mois).

Chez les patients ne présentant aucune RHC à l'inclusion (environ 2/3 des patients), 70% (144/206) ont obtenu une RHC et le délai médian d'obtention de cette réponse a été de 1 mois ; la durée médiane de la RHC n'a pas été atteinte.

Un arrêt prématuré du traitement a été observé chez 41,3% des patients dont 15,9% pour évènements indésirables et 15,9% pour progression de la maladie.

Etude 2102 E1

Etude non comparative chez 119 patients en **phase accélérée de LMC**, résistants ou intolérants à l'imatinib.

Critère principal : le pourcentage de réponse hématologique globale confirmée à deux reprises à 4 semaines d'intervalle. Elle a été définie soit par une réponse hématologique complète classique soit par une réponse médullaire avec absence de critère de leucémie ou un retour en phase chronique.

Critères secondaires :

- délai d'obtention et durée de la réponse hématologique,
- perte de la réponse hématologique et en particulier de la RHC,
- délai jusqu'à progression, délai jusqu'à échec du traitement,
- pourcentage de réponse cytogénétique,
- survie globale

Résultats :

L'âge médian des patients était de 56 ans.

Environ 80% des patients avaient les critères de résistance à l'imatinib et 20% une intolérance à ce traitement.

Le pourcentage de réponse hématologique confirmée a été de 42% dont 25% de réponse complète et 10% de retour à une phase chronique. Ce pourcentage a été comparable entre les patients résistants à l'imatinib (41/96 soit 42,7%) et ceux intolérants à l'imatinib (9/23 soit 39,1%).

La réponse hématologique est survenue après un délai médian de 1 mois et la durée médiane de cette réponse n'a pas été atteinte. Il n'a pas été observé de perte de la RHC.

Le pourcentage de réponse cytogénétique majeure a été de 27% dont 15% de réponse cytogénétique complète et le délai médian d'obtention de cette réponse a été de 2 mois.

Le délai médian jusqu'à progression a été de 16,4 mois.

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte. Le taux de survie globale estimé à 6 mois a été de 92,4% et de 78,5% à 1 an.

Le pourcentage d'arrêt prématuré du traitement a été observé chez 59,7% des patients dont 29,4% pour progression de la maladie et 12,6% pour événements indésirables.

3.2. Effets indésirables

Les principales données de tolérance de Tasigna sont issues des études de phase II. Les événements indésirables les plus fréquents liés au traitement ont été dans la population globale et celle de la phase chronique de LMC : thrombocytopénie (25,8%), éruption cutanée (28,3%), prurit (23,6%), nausées (22,3%), fatigue (19,8%), céphalées (17,6%), neutropénie (13,8%) et diarrhée (10,4%). Dans la phase accélérée de LMC, les événements indésirables les plus fréquents liés au traitement ont été : thrombocytopénie (31,7%), neutropénie (20%), éruption cutanée (20,8%), prurit (17,5%), anémie (15%) et constipation (10,8%). Une augmentation de la lipase sérique a été observée dans 11,6% des cas et de la bilirubine dans 5,7% des cas.

Les données sur l'allongement de l'intervalle QTc ont été les suivantes :

- > 30 msec chez environ 40% des patients

- > 60 msec dans 2,9% des cas

Un intervalle QTcF > 500 msec a été observé dans 0,7% des cas.

Aucun cas de torsade de pointes n'a été observé durant les études.

Le risque de mort subite ayant été observé chez des patients recevant nilotinib a été de 0,36%.

3.3. Conclusion

L'évaluation de l'intérêt thérapeutique de Tasigna dans les deux indications, phase chronique de la LMC (LMC-PC) et phase accélérée de la LMC-(LMC-PA) chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib est issue de deux études de phase II non comparatives (étude 2101E2, étude 2101E1).

Chez les patients **en phase chronique** de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib, le pourcentage de réponse cytogénétique majeure (critère principal) a été de 49% (156/320) dont 34,4% de réponse complète. Ce pourcentage a été comparable entre les patients résistants à l'imatinib (107/226 soit 47,3%) et ceux intolérants à l'imatinib (49/94 soit 52,1%).

Le délai médian d'obtention d'une réponse cytogénétique majeure a été 2,8 mois suivant le début du traitement.

Chez les patients **en phase accélérée** de LMC, résistants ou intolérants à l'imatinib, le pourcentage de réponse hématologique globale (critère principal) a été de 42% dont 25% de réponse complète et 10% de retour à une phase chronique. Ce pourcentage a été comparable entre les patients résistants à l'imatinib (41/96 soit 42,7%) et ceux intolérants à l'imatinib (9/23 soit 39,1%). Le pourcentage de réponse cytogénétique majeure a été de 27%. Le délai médian d'obtention d'une réponse cytogénétique majeure a été de 2 mois suivant le début du traitement.

Les données de tolérance sont limitées. Le principal risque identifié est cardiaque ; il se manifeste par un allongement de l'intervalle QT.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La leucémie myéloïde chronique engage le pronostic vital ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Il s'agit d'un traitement à visée curative ;
Il s'agit d'un traitement de seconde ligne et plus ;
Il existe une alternative médicamenteuse ; l'alternative non médicamenteuse est une greffe allogénique ;

Intérêt de santé publique attendu :

En termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, le fardeau représenté par la leucémie myéloïde chronique est faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des LMC constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO², Plan national maladies rares).

Au vu des données disponibles, pour la sous-population de patients résistants ou intolérants à GLIVEC, un impact en termes de morbi-mortalité est attendu pour TASIGNA que ce soit en phase chronique ou accélérée de LMC. Cet impact devrait être modéré au même titre que celui de la spécialité SPRYCEL.

Pour ces patients, TASIGNA devrait donc participer à la réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité pour les patients atteints de LMC (en phase chronique ou accélérée) résistants ou intolérants à GLIVEC. Mais, compte tenu de la taille restreinte de la population, cet intérêt ne peut être que modéré, au même titre que celui de la spécialité SPRYCEL.

Le service médical rendu par Tassigna est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans la LMC **en phase chronique**, après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure incluant l'imatinib, Tassigna partage le niveau d'ASMR II (important) attribué à Sprycel par la Commission de la transparence le 14 mars 2007.

Dans la LMC **en phase accélérée**, après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure incluant l'imatinib, Tassigna partage le niveau d'ASMR I (majeur) attribué à Sprycel par la Commission de la transparence le 14 mars 2007.

² Groupe Technique National de définition des Objectifs (DGS) 2003

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement médicamenteux de la LMC est de retarder le passage de la phase chronique à la phase accélérée, puis à la phase blastique (durée médiane de survie à ce stade de l'ordre de 3 à 6 mois).

Avant la mise sur le marché de l'imatinib (Glivec), les traitements de la leucémie myéloïde chronique étaient à visée palliative, sauf la greffe de moelle osseuse qui ne peut être envisagée que pour certains patients (sujets jeunes, donneurs HLA compatibles) et qui est par ailleurs grevée d'une mortalité initiale de l'ordre de 20% à 40%.

L'imatinib a représenté une avancée importante dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique de telle sorte que le traitement de choix de la LMC en première ligne est une monothérapie par imatinib³.

Toutefois et bien qu'on manque de recul, on sait déjà que certaines leucémies myéloïdes chroniques sous Glivec deviennent résistantes et évoluent vers une phase d'accélération et de transformation aiguë. A 2 ans, l'estimation de cette résistance est d'environ 80% dans la phase blastique, 40% à 50% dans la phase accélérée et au moins 10% dans la phase chronique⁴. Le mécanisme des résistances est varié, mais la plupart des résistances concernent la survenue de mutations au niveau du transcrite bcr-abelson⁵. Certaines de ces mutations peuvent être contournées par une augmentation de la posologie de Glivec à 800 mg. D'autres ne peuvent être contournées ; c'est le cas notamment de la mutation T 315 –I et celles localisées sur la boucle P (P-Loop).

Dans ce contexte, Tasigna représente une alternative au dasatinib (Sprycel) chez les patients en phase chronique ou accélérée de LMC résistants ou intolérants à l'imatinib. Ce sont des traitements de deuxième intention.

4.4. Population cible

La population cible de Tasigna est représentée par deux sous populations : phase chronique de la LMC et phase accélérée de la LMC, toutes deux en état de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.

L'incidence de la LMC est d'environ 1 nouveau cas pour 100 000 habitants par an (estimation de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer ; EPAR Glivec 2003), ce qui représente 600 nouveaux cas chaque année en France.

L'estimation de la population cible est fondée sur les données et hypothèses suivantes :

- le chromosome Philadelphie est présent chez environ 90% à 95% des patients atteints de cette maladie.
- 10 à 15% des patients sont éligibles pour une greffe de moelle osseuse (EPAR Glivec 2003).
- la phase chronique concerne 97,1% des patients, la phase accélérée 2,7% et la phase blastique 0,2%.⁶
- en première ligne de traitement de la LMC en phase chronique, le pourcentage d'arrêt de traitement sous Glivec pour toxicité (intolérance) est de 4% et le pourcentage de résistance au traitement est de 11% (essai IRIS avec un suivi de à 60 mois⁷).

³ Ali G Turhan. Leucémie myéloïde chronique : actualités biologiques et thérapeutiques. Department of Medicine, Division of Hematology and Translational Research Laboratory in Cell Therapy, Villejuif France. Bulletin du Cancer. Volume 92, Numéro 1, 75-82, Janvier 2005

⁴ EPAR Sprycel 2006

⁵ Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. Science 2001 ; 293 : 876-80

⁶ Avis SPRYCEL (mars 2007)

- en phase accélérée, le pourcentage d'arrêt de traitement sous Glivec est d'environ 70% avec un recul d'environ 2 ans⁸ (l'EPAR de Sprycel daté de 2006 mentionne un pourcentage de résistance à 2 ans de 40 à 50%).

La population cible de Tasigna dans la LMC aux deux phases, chronique et accélérée, est estimée à près de 100 nouveaux patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

4.5.1. Conditionnements

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

⁷ Druker BJ , Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. 1: N Engl J Med. 2006 Dec 7;355(23):2408-17

⁸ Avis de la Commission de la Transparence Glivec (Etude 109)

ANNEXE

Une réponse hématologique complète (RHC) correspond à la normalisation de la numération globulaire (leucocytes < 10 G/L, plaquettes < 450 G/L), une formule leucocytaire sans blastes ni promyélocytes, et, avec moins de 5 % de myélocytes + métamyélocytes) et en l'absence de signes d'atteintes extramédullaires.

Une réponse hématologique globale confirmée est une réponse hématologique globale confirmée à deux reprises à quatre semaines d'intervalle. Elle est définie par une réponse hématologique complète (RHC), ou une réponse médullaire/absence de leucémie ou le retour en phase chronique.

La réponse cytogénétique est évaluée par l'étude du caryotype. Elle est définie par l'absence (réponse complète : 0%) ou par la diminution (réponse partielle : 1-35 %) de métaphases Ph+ dans la moelle osseuse. La réponse cytogénétique majeure (RCyM) correspond à une réponse complète et partielle.

La réponse moléculaire est évaluée grâce à la technique PCR qui permet de quantifier le gène anormal BCR-ABL. Une réponse moléculaire signifie la disparition ou la réduction de la quantité du gène BCR-ABL.

Critères de résistance dans la LMC en phase chronique

Les patients atteints d'une LMC en phase chronique étaient considérés comme résistants à l'imatinib s'ils présentaient les deux critères suivants de persistance de la leucémie ou de progression sous traitement par imatinib :

Premier critère

- Non obtention d'une réponse hématologique complète après 3 mois de traitement par imatinib ou perte de RHC
- Perte de RHC définie par la survenue d'une des anomalies suivantes confirmées à au moins 15 jours d'intervalle :
 - PNN $\geq 20,0 \times 10^9$ /L sans autre cause décelable (notamment infectieuse)
 - Plaquettes $\geq 600 \times 10^9$ /L
 - Apparition $\geq 5\%$ de myélocytes + métamyélocytes dans le sang
 - Apparition de blastes ou de promyélocytes dans le sang
 - Splénomégalie (débord ≥ 5 cm sous le gril costal gauche)
- Non obtention d'une réponse cytogénétique au moins minime après 6 mois de traitement par imatinib ou perte d'une réponse cytogénétique minime documentée lors de deux évaluations séparées
- Non obtention d'une réponse cytogénétique majeure après 12 mois de traitement par imatinib ou perte d'une réponse cytogénétique majeure documentée lors de deux évaluations séparées
- Rechute cytogénétique, définie par une augmentation $\geq 30\%$ des cellules Ph+ dans la moelle, documentée à deux reprises
- Evolution clonale (présence d'anomalies chromosomiques additionnelles au niveau des cellules Ph+ en dehors des translocations du chromosome Ph+, de la perte du chromosome Y ou d'anomalies constitutionnelles)

Deuxième critère

Patients traités par imatinib **ayant reçu une dose ≥ 600 mg/j pendant au moins 3 mois** sauf en cas d'intolérance ou de progression de la maladie définie par l'un des critères suivants :

- Doublement du taux de PNN, de basophiles, de blastes, de plaquettes lors de deux prélèvements séparés par au moins une semaine
- Apparition de symptômes liés à l'évolution de la maladie de grade 3-4 (douleurs osseuses, hyperthermie, amaigrissement, anorexie)
- Présence d'une mutation détectable par séquençage direct des acides aminés :L248, G250, Q252, Y253, E255, T315, F317, H396

Critères de résistance dans la LMC en phase accélérée

Les patients atteints d'une LMC en phase accélérée étaient considérés comme résistants à l'imatinib s'ils présentaient les critères l'un ou l'autre des deux critères suivants :

- premier critère

- A la dose d'imatinib ≥ 600 mg/j, survenue de l'un des évènements suivants :
 - progression de la maladie de la phase chronique à la phase accélérée
 - progression de la phase accélérée définie par une augmentation $\geq 50\%$ du taux de PNN dans le sang périphérique, du taux de blastes, du taux de basophiles, du taux de plaquettes.
 - absence de réponse hématologique médullaire après au moins 4 semaines de traitement par imatinib pour la phase accélérée

- deuxième critère

Dose d'imatinib < 600 mg/j et présence d'une mutation détectable par séquençage direct des acides aminés : L248, G250, Q252, Y253, E255, T315, F317, H396

Critères d'intolérance dans la LMC en phase chronique et accélérée

Les patients ayant une LMC en phase chronique ou accélérée considérés comme intolérants à l'imatinib (quelle que soit la dose ou la durée de traitement) étaient ceux n'ayant pas obtenu une réponse cytogénétique majeure et ayant arrêté le traitement par imatinib en raison de la survenue d'événements indésirables :

- de grade 3 ou 4 persistants (tels que rash cutané, rétention hydrique, événements cardiovasculaires, thrombopénie, anomalies biologiques hépatiques, neuropathie périphérique et diarrhée) malgré les mesures thérapeutiques appropriées,
- ou de grade 2 liés à l'imatinib, persistant plus d'un mois malgré les mesures thérapeutiques appropriées ou récidivant plus de trois fois malgré la réduction de dose ou l'interruption du traitement