

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 janvier 2015

ICLUSIG comprimés pelliculés 15 mg

B/60 (CIP : 34009 274 197 6 8)

ICLUSIG comprimés pelliculés 45 mg

B/30 (CIP : 34009 274 198 2 9)

Laboratoire ARIAD

DCI	ponatinib
Code ATC (2013)	L01XE24 (inhibiteur de protéine tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« ICLUSIG est indiqué chez les patients adultes atteints de :</p> <ul style="list-style-type: none">- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I ;- ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I. »

SMR	Le service médical rendu d'ICLUSIG est important dans toutes les indications de l'AMM.
ASMR	<p>En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LMC toutes phases chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.</p> <p>En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié.</p> <p>En présence de la mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ICLUSIG est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un traitement de première intention pour la LMC et la LAL Ph+ en cas de mutation T315I - un traitement de recours pour les patients LMC et la LAL Ph+ non mutés T315I.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	01/07/2013 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière semestrielle Prescription initiale et renouvellement de la prescription réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament orphelin

Classification ATC	2013	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres antinéoplasiques
	L01XE L01XE24	Inhibiteur de protéine tyrosine kinase ponatinib

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités ICLUSIG 15 mg et 45 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Le ponatinib, principe actif de ICLUSIG, est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) destiné au traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) et de leucémie lymphoblastique aiguë positive pour le chromosome Philadelphie positif (Ph+).

Le dossier déposé initialement en été 2013 auprès de la Commission de la transparence a connu un report de son instruction suite à une suspension temporaire de la commercialisation décidée par la FDA (en date du 31/10/13) et une révision du RCP programmée par l'EMA à la même période. Les motifs ayant conduit à ces décisions sont liés à une augmentation de l'incidence des atteintes vasculaires constatées lors du suivi de l'étude de phase II et d'une étude de phase III en cours en comparaison à l'incidence de ces événements lors des analyses initiales.

A l'issue de sa réévaluation (octobre 2014), l'EMA¹ a maintenu un rapport bénéfice risque favorable pour l'AMM. Les mesures post autorisation incluent la réalisation d'une étude de recherche de dose qui doit être réalisée chez des patients en phase chronique de LMC afin de déterminer la dose de départ optimale d'ICLUSIG et évaluer la sécurité et l'efficacité d'une réduction de la posologie après avoir atteint une réponse cytogénétique majeure.

1

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ICLUSIG est indiqué chez les patients adultes atteints de :

- leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I ;
- ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I. »

04 POSOLOGIE

« La posologie initiale recommandée est de 45 mg de ponatinib une fois par jour. Pour la dose standard de 45 mg une fois par jour, un comprimé pelliculé de 45 mg est disponible. Le traitement doit se poursuivre tant qu'aucun signe de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable ne se manifeste chez le patient.

La réponse des patients au traitement doit être surveillée conformément aux recommandations standards.

Envisager l'arrêt de ponatinib si une réponse hématologique complète n'est pas obtenue à 3 mois de traitement (90 jours).

Il est probable que le risque d'événements vasculaires occlusifs soit dose-dépendant. Les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations formelles sur une réduction de dose (en l'absence d'événements indésirables) chez les patients atteints de LMC en phase chronique (PC) qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure. Si une réduction de la posologie est envisagée, les facteurs suivants doivent être pris en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice-risque du patient : risque cardiovasculaire, effets indésirables du traitement par ponatinib, délai d'obtention d'une réponse cytogénétique et taux de transcrits BCR-ABL (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). En cas de réduction de la posologie, une surveillance étroite de la réponse est recommandée.

Prise en charge des toxicités :

Des ajustements de la posologie ou une interruption du traitement doivent être envisagés pour la prise en charge de la toxicité hématologique et extra-hématologique. En cas d'effets indésirables sévères, le traitement doit être suspendu.

Chez les patients dont les effets indésirables se sont résolus, le traitement par Iclusig peut être ré-introduit et une augmentation de la dose, jusqu'à la dose journalière utilisée avant la survenue de l'effet indésirable, peut être envisagée si cela est cliniquement indiqué.

Pour une dose de 30 mg ou de 15 mg une fois par jour, il existe des comprimés pelliculés à 15 mg.

Myélosuppression

Les ajustements de la posologie en cas de neutropénie ($PNN^* < 1,0 \times 10^9/l$) et de thrombocytopénie (plaquettes sanguines $< 50 \times 10^9/l$) non associées à la leucémie sont résumés dans le **Tableau 1** :

Tableau 1 - Ajustements de la posologie en cas de myélosuppression

PNN* < 1,0 x 10 ⁹ /l ou plaquettes sanguines < 50 x 10 ⁹ /l	<u>Première apparition :</u> Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose initiale de 45 mg dès que PNN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 10 ⁹ /l
	<u>Seconde apparition :</u> Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès que PNN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 10 ⁹ /l
	<u>Troisième apparition :</u> Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès que le PNN ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 10 ⁹ /l

*PNN = Nombre absolu de Polynucléaires Neutrophiles

Occlusion vasculaire

En cas de suspicion d'un événement occlusif artériel ou veineux chez un patient, le traitement par Iclusig doit être immédiatement interrompu. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de réinstaurer le traitement par Iclusig (voir rubriques 4.4 et 4.8) après la résolution de l'événement occlusif artériel ou veineux.

L'hypertension peut favoriser le risque d'événements thrombotiques artériels. Le traitement par Iclusig doit être temporairement interrompu si l'hypertension n'est pas contrôlée.

Pancréatite

Les modifications recommandées en cas de survenue d'effets indésirables affectant le pancréas sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2 - Ajustements de la posologie en cas de pancréatite et d'augmentation des taux de lipase/amylase

Pancréatite de grade 2 et/ou augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase	Continuer de prendre Iclusig à la même dose.
Augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase de grade 3 ou 4 (> 2,0 x LSN*) uniquement	Survenue avec 45 mg : <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (< 1,5 x LSN) Survenue avec 30 mg : <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (< 1,5 x LSN) Survenue avec 15 mg : <ul style="list-style-type: none"> • Envisager l'interruption définitive du traitement par Iclusig
Pancréatite de grade 3	Survenue avec 45 mg : <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 30 mg dès le retour à un grade < grade 2 Survenue avec 30 mg : <ul style="list-style-type: none"> • Suspendre la prise d'Iclusig et reprendre à la dose de 15 mg dès le retour à un grade < grade 2 Survenue avec 15 mg : <ul style="list-style-type: none"> • Envisager l'interruption définitive du traitement par Iclusig
Pancréatite de grade 4	Interrompre définitivement le traitement par Iclusig.

*LSN = Limite supérieure de la normale fournie par le laboratoire d'analyses

Patients âgés

Sur les 449 patients ayant participé à l'étude clinique d'enregistrement d'Iclusig, 155 (35 %) avaient ≥ 65 ans. Par comparaison aux patients < 65 ans, les patients plus âgés sont plus susceptibles d'être affectés par des effets indésirables.

Insuffisants hépatiques

Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent recevoir la posologie initiale recommandée. La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisants rénaux

L'excrétion rénale n'est pas une voie importante d'élimination du ponatinib. Iclusig n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les patients dont la clairance de la créatinine estimée est ≥ 50 ml/min devraient pouvoir recevoir Iclusig en toute sécurité sans avoir à en ajuster la dose. La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, ou dont l'insuffisance rénale est terminale. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

05.1 Leucémie myéloïde chronique

L'objectif du traitement médicamenteux de la LMC est de retarder le passage de la phase chronique (PC) à la phase accélérée (PA), puis à la phase (ou crise) blastique (CB). Les traitements historiques de la LMC étaient des agents non spécifiques à visée palliative, excepté l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ou greffe de moelle osseuse) qui est à visée curative, mais qui ne peut être envisagée que pour certains patients : le sujet jeune possédant un donneur HLA identique.

La mise à disposition du premier inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) l'imatinib (GLIVEC, AMM octroyée en 2001), a représenté une avancée majeure dans le traitement de la LMC. La monothérapie par imatinib est un traitement de première ligne de la LMC Ph+ en PC, PA et CB. Cependant, un certain nombre des patients traités par imatinib développent une résistance ou une intolérance à l'imatinib et évoluent vers la PA ou la CB. Les mécanismes de résistance sont variés, mais la plupart concernent la survenue de mutations. Certaines d'entre elles peuvent être contournées par une augmentation de la posologie d'imatinib.

La mise à disposition de nouveaux ITK, le dasatinib (SPRYCEL, AMM octroyée en 2006) et le nilotinib (TASIGNA, AMM octroyée en 2007), a permis d'introduire des alternatives thérapeutiques chez les patients atteints de LMC Ph+, résistants ou intolérants à l'imatinib. Cependant, dans les essais cliniques ayant étudié l'efficacité et la sécurité du nilotinib et du dasatinib, des arrêts de traitement ont également été constatés pour cause de résistance ou d'intolérance. Par ailleurs, certains patients peuvent présenter des comorbidités rendant difficile l'utilisation du nilotinib (i.e. un allongement de l'intervalle QT) et/ou du dasatinib (i.e. un épanchement pleural ou une hypertension artérielle pulmonaire).

Le besoin thérapeutique dans la prise en charge de la LMC Ph+ n'est donc pas couvert chez les patients présentant plusieurs résistances et/ou intolérances aux ITK, et des comorbidités, rendant difficile l'utilisation de l'imatinib, du nilotinib et du dasatinib.

La Commission de la transparence a récemment évalué le bosutinib (BOSULIF), cette spécialité couvre en partie ce besoin et se place en traitement de dernière ligne.

Le développement d'ICLUSIG a eu lieu parallèlement à celui de BOSULIF.

05.2 Leucémie aiguë lymphoblastique

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) constitue une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Elle nécessite d'effectuer, en parallèle et très rapidement, la recherche et la prise en charge de complications ainsi que l'identification de la maladie en vue d'adapter le traitement au patient et au type de leucémie. C'est une maladie qui engage rapidement le pronostic vital si elle n'est pas traitée.

L'existence d'un chromosome de Philadelphie (Ph) ou d'un transcrite de fusion BCR-ABL doit être connue dans les 8 premiers jours du diagnostic car elle oriente précocement la prise en charge. Celle-ci se fait alors de façon spécifique avec un inhibiteur de tyrosine kinase (comme l'imatinib en première intention puis le dasatinib en cas d'échec ou d'intolérance), associé à la chimiothérapie.

Le besoin thérapeutique dans la prise en charge de la LAL Ph+ n'est pas couvert, chez les patients présentant plusieurs résistances ou une intolérance aux ITK, associées à des comorbidités, rendant difficile l'utilisation de l'imatinib et du dasatinib.

05.3 Mutation T315I

Cette mutation survient après traitement antérieur par ITK et ne peut être contournée par une augmentation de la posologie d'imatinib. De plus, cette mutation n'est sensible à aucun autre ITK existant^{2,3,4}. Le besoin thérapeutique, dans la prise en charge de LMC ou LAL Ph+ présentant cette mutation, n'est pas couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Dans la prise en charge de la LMC

Au même stade de la stratégie thérapeutique que ICLUSIG, il existe un comparateur cliniquement pertinent : le bosutinib (BOSULIF). Le développement de cette spécialité a eu lieu parallèlement à celui d'ICLUSIG.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
BOSULIF (bosutinib) PFIZER	Oui	Traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.	02/10/2013	Important	Compte tenu des données limitées à une étude non comparative, la Commission considère que BOSULIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la LMC en phase chronique, en phase accélérée et en crise blastique précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.

6.1.2 Dans la prise en charge de la LAL Ph+

Il n'existe pas de médicament comparable au même stade de la stratégie thérapeutique, c'est-à-dire lorsque l'imatinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.

6.1.3 Dans la prise en charge de la LMC toutes phases ou LAL Ph+ chez des patients ayant développé une mutation T315I

Il n'existe pas de médicament comparable.

² Nicolini FE et al. Clinical outcome of 27 imatinib-mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia patients harbouring a T315I BCR-ABL mutation. *Haematologica* 2007;92:1238-41

³ Talpaz M, Shah N.P, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Eng J Med* 2006 ;354 :2531-41

⁴ Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Eng J Med* 2006;354:2542-51

06.2 Autres technologies de santé

Il existe une alternative thérapeutique non médicamenteuse au même stade de la stratégie thérapeutique chez les patients atteints de LMC : il s'agit de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ou greffe de moelle osseuse), indiquée en PA ou CB, mais qui ne peut être envisagée que pour certains patients, notamment le sujet jeune possédant un donneur HLA identique.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/ Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	1 ^{er} août 2013	Oui	Identique AMM Juillet 2013
Autriche	1 ^{er} août 2013	Oui	Identique AMM Juillet 2013
UK	1 ^{er} août 2013	Oui	Mutation T315I
Pays-Bas	1 ^{er} septembre 2013	Oui	Identique AMM Juillet 2013
Norvège	15 septembre 2013	Oui	Identique AMM Juillet 2013
Luxembourg	1 ^{er} octobre 2013	Oui	Identique AMM Juillet 2013

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté une étude de phase II non comparative (étude PACE) présentée ci-après en deux parties : analyse effectuée à 9,9 mois de suivi médian et ayant fondé l'AMM d'ICLUSIG et les résultats d'analyse avec un suivi actualisé à 27,9 mois.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude PACE (AP24534)

Etude de phase II non comparative dont l'objectif était de déterminer l'efficacité du ponatinib chez des patients adultes atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC), en phase accélérée (LMC-PA) ou en phase blastique (LMC-PB) ou de LAL à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), et qui présentent une résistance ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib ou qui expriment la mutation T135I.

Les patients ont reçu 45 mg/jour de ponatinib per os. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'un événement indésirable provoquant l'interruption du traitement sur décision du patient ou du médecin investigateur.

La durée totale de suivi des patients prévue au protocole était de 24 mois.

Un total de 444 patients a été inclus au sein de 6 cohortes selon la phase de la pathologie, la résistance ou l'intolérance (R/I) au dasatinib ou au nilotinib, ou la présence confirmée de la mutation T315I (**Tableau 1**).

Tableau 1 – Répartition des patients dans les 6 cohortes

	LMC-PC	LMC-PA	LMC-PB/LAL Ph+	Total
Résistant ou intolérant au dasatinib ou au nilotinib	Cohorte A N= 203	Cohorte C N= 65	Cohorte E N= 48	316
Mutation T135I	Cohorte B N= 64	Cohorte D N= 18	Cohorte F N= 46	128
Total	267	83	94	444

Le critère de jugement principal a été :

- **Pour les patients atteints de LMC-PC :**

- la réponse cytogénétique majeure (MCyR) (**Annexe 1**)

- **Pour les patients atteints de LMC-PA, LMC-PB/LAL Ph+ :**

- la réponse hématologique majeure (MaHR) (**Annexe 1**)

Les critères de jugements secondaires ont été :

- **Pour les patients atteints de LMC-PC :**

- la réponse cytogénétique majeure (MCyR) confirmée
- la réponse hématologique complète (CHR)
- la réponse moléculaire majeure (MMR)

- **Pour les patients atteints de LMC-PA, LMC-PB/LAL Ph+ :**

- la réponse cytogénétique majeure (MCyR)
- la réponse moléculaire majeure (MMR)

- **Pour l'ensemble des patients :**

- le délai d'obtention d'une réponse
- durée de la réponse
- survie sans progression et survie globale
- profil de tolérance

Résultats :

Les résultats d'efficacité issus d'un **suivi médian de 9,9 mois** sont résumés dans les **tableaux 2,3 et 4** :

Tableau 2 - Critères principaux de jugement

	LMC-PC	LMC-PA	LMC-PB/LAL Ph+
	MCyR ^a IC 95%	MaHR ^b IC 95%	MaHR ^b IC 95%
Cohorte R/I	48,8% [41,7 ;55,9]	60,0% [47,1 ;72,0]	35,4% [22,2 ;50,5]
Cohorte T315I	70,3% [57,6;81,1]	50,0% [26,0 ;74,0]	32,6% [19,5 ;48,0]
Total	53,9% [47,8 ;60,0]	57,8% [46,5 ;68,6]	34,0% [24,6 ;44,5]

a = réponse cytogénétique majeure

b = réponse hématologique majeure

Le pourcentage de réponse cytogénétique majeure pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC) a été de 53,9 %. Il a été de 48,8% dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et de 70,3% dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Le pourcentage de réponse hématologique majeure pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC en phase accélérée (LMC-PA) a été de 57,8%. Il a été de 60% dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et de 50% dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Le pourcentage de réponse hématologique majeure pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC en phase blastique (LMC-PB) et LAL Ph+ a été de 34%. Il a été de 35,4% dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et de 32,6% dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Tableau 3 - Critères secondaires de jugement

	LMC-PC		
	MCyR ^a confirmée IC 95%	CHR ^b IC 95%	MMR ^c IC 95%
Cohorte R/I	35,5% [28,9;42,5]	94,1% [89,9;96,9]	23,2% [17,5;29,6]
Cohorte T315I	59,4% [46,4;71,5]	90,6% [80,7;96,5]	50,0% [37,2;62,8]
Total	41,2% [35,2;47,4]	93,3% [89,6;96,9]	29,6% [24,6;44,5]

a = réponse cytogénétique majeure

b = réponse hématologique complète

c = réponse moléculaire majeure

Tableau 4 - Critères secondaires de jugement

	LMC-PA		LMC-PB/LAL Ph+	
	MCyR ^a	MMR ^b IC 95%	MCyR ^a	MMR ^b IC 95%
Cohorte R/I	33,8%	9,2% [3,5;19,0]	27,1%	18,8% [8,9;32,6]
Cohorte T315I	55,6%	16,7% [3,6;41,4]	34,8%	4,3% [0,5;14,8]
Total	38,6%	10,8% [5,1;19,6]	30,9%	11,7% [6,0;20,0]

a = réponse cytogénétique majeure

b = réponse moléculaire majeure

Une analyse en sous-groupes a évalué la réponse au ponatinib en fonction du statut mutationnel des patients (**Tableau 5**)

Tableau 5 - Réponses selon le statut mutationnel des patients traités

	LMC-PC	LMC-PA	LMC-PB/LAL Ph+
	MCyR ^a	MaHR ^b	MaHR ^a
Mutation T315I	74,0%	50,0%	41,7%
Autres mutations	53,7%	66,7%	44,0%
Autre mutation en sus de la mutation T315I	57,1%	50,0%	-
Absence de mutations	46,3%	56,1%	26,1%
Total	53,9%	57,8%	34,0%

a = réponse cytogénétique majeure

b = réponse hématologique majeure

Données d'efficacité actualisées avec un recul de suivi médian de 27,9 mois

Environ un tiers des patients de l'étude (38% soit 172/449) inclus recevaient toujours ICLUSIG, dont 50% (136/270) des patients inclus en phase chronique (LMC-CP), 37% (31/85) en phase accélérée (LMC-PA) et 5% (5/94) en phase blastique ou LAL Ph+.

La durée médiane de traitement par ICLUSIG était de 16,7 mois.

a/ Patients LMC-PC (Cohortes A et B)

Le taux de réponse cytogénétique majeure (critère principal) a été de 56,2% chez les patients atteints d'une LMC en phase chronique (LMC-PC ; n=267), avec une réponse cytogénétique complète observée chez 47% des patients. Le taux de réponse cytogénétique majeure a été de 51,7% pour les patients résistants/intolérants (cohorte A) et de 70,3% pour les patients avec mutation T315I (cohorte B).

Chez les patients LMC-PC qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure, la durée médiane de réponse cytogénétique majeure n'avait pas encore été atteinte.

b/ patients LMC-PA (Cohortes C et D)

Chez les patients atteints d'une LMC en phase accélérée (LMC-PA ; n=83), le traitement par ponatinib a apporté un taux de réponse hématologique majeure (critère principal) de 69,1%. Le taux de réponse hématologique majeure a été de 69,8% pour les patients résistants/intolérants (cohorte C) et de 66,7% pour les patients avec mutation T315I (cohorte D)

c/ patients LMC-PB et LAL Ph+ (Cohortes E et F)

Le taux de réponse hématologique majeure (critère principal) a été de 35,6% pour les patients atteints d'une LMC en phase blastique ou d'une LAL à chromosome Philadelphie (LMC-PB/LAL Ph+ ; n=94). Le taux de réponse hématologique majeure a été de 37,0% pour les patients résistants/intolérants (cohorte E) et de 34,1% pour les patients avec mutation T315I (cohorte F)

Survie sans progression et survie globale

- LMC-PC (n=267) : la médiane de survie sans progression a été de 36,3 mois (min-max : 0,03-39,0). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte à cette date (l'estimation de la survie globale a été de 94,0% à 1 an et de 86,0% à 2 ans)

- LMC-PA (n=83) : la médiane de survie sans progression a été de 16,0 mois (min-max : 1,5-39,0). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte à cette date (l'estimation de la survie globale a été de 83,9% à 1 an et de 72,1% à 2 ans)

- LMC-PB/LAL Ph+ (n=94) : la médiane de PFS a été de 3,3 mois (min-max : 0,1-36,0) et la médiane de survie globale de 7,5 mois (min-max : 0,1-38,2).

Du fait des intervalles larges (allant de 0,1 à 38,2 notamment pour la dernière mesure) constatés pour l'évaluation de la survie sans progression pour chacune des phases de la LMC, la mesure de ce paramètre reste donc peu précise.

Tableau 6 - Résultats d'efficacité : données actualisées avec un suivi médian de 27,9 mois

Patients	N	En échec à ITK antérieur	Taux de réponse au Ponatinib
LMC-PC	270 ^a	Imat ou Das ou Nil 7% Imat + (Das ou Nil) 39% Ima + Das + Nil 53%	MCyR: 56% CHR: 96% CCyR: 47% MMR: 39%
LMC-PA	85 ^a	Imat ou Das ou Nil 7% Imat + (Das ou Nil) 39% Ima + Das + Nil 54%	MaHR: 69% MCyR: 41% MMR: 22%
LMC-PB/ LAL Ph+	94	Imat ou Das ou Nil 10% Imat + (Das ou Nil) 36% Ima + Das + Nil 51%	MaHR: 36% MCyR: 35% MMR: 17%

a. Inclus les patients non assignés dans une cohorte (3 patients LMC-PC et 2 patients LMC-PA)

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; imat : imatinib ; das : dasatinib ; nil : nilotinib ;

LMC-PC : leucémie myéloïde chronique en phase chronique ; LMC-PA : leucémie myéloïde chronique en phase accélérée ; LMC-PB : leucémie myéloïde chronique en phase blastique ; LAL Ph+ : leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif

Critère principal en GRAS

MCyR : réponse cytogénétique majeure

MaHR : réponse hématologique majeure

CCyR : réponse cytogénétique complète

MMR : réponse moléculaire majeure

08.2 Tolérance

La tolérance du ponatinib a été évaluée auprès de la population totale de patients ayant reçu au moins une dose de traitement (N=449). Cette population comprenait notamment 5 patients qui ont poursuivi le traitement malgré l'absence de confirmation de la mutation T315I.

La progression de la maladie a constitué la principale cause d'arrêt de traitement (17,4%), suivie de la survenue d'un événement indésirable (11,1%) puis la survenue d'un événement indésirable lié au traitement (8,2%).

Les principaux événements indésirables liés au traitement survenus chez des patients avec une incidence de grade ≥ 3 chez au moins 2 patients ont été : thrombopénie (32,5%), neutropénies (20,7%), anémie (13,1%), augmentation de la lipasémie (10,9%) et pancréatites (4,9%), douleurs abdominales (8%), éruption cutanée (4%).

Un événement indésirable ischémique vasculaire a été rapporté chez 11% des patients, dont un événement ischémique vasculaire sévère pour 6% des patients.

Une mise à jour des données de tolérance avec un suivi de 16 mois post-AMM a montré d'une part, qu'un événement indésirable ischémique vasculaire a été rapporté chez 20% des patients (événement cardiovasculaire = 9%, cérébrovasculaire = 6%, vasculaire périphérique = 6%, veineux = 5%), dont un événement ischémique vasculaire sévère pour 14% des patients et d'autre part la survenue d'une toxicité rétinienne chez 3% des patients (œdème maculaire, occlusion des veines rétiniennes et hémorragie rétinienne).

Un événement indésirable ischémique vasculaire lié au traitement, a été rapporté chez 9% des patients dont un événement ischémique vasculaire sévère pour 6% des patients.

Par ailleurs, une communication de la FDA⁵ en date du 11/10/2013, a fait le point sur ces événements. Les dernières données post-inscription fournies par le laboratoire à la FDA indiquent qu'au moins 20% des patients traités par ICLUSIG ont eu une thrombose vasculaire ou une ischémie vasculaire. Il est recommandé aux praticiens d'évaluer attentivement le rapport bénéfice-risque pour chaque nouveau patient susceptible de recevoir ICLUSIG, et d'être particulièrement attentif au moindre symptôme évoquant la survenue d'un infarctus du myocarde.

Avec un suivi médian de 27,9 mois de l'étude PACE, la fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 15%.

La fréquence des événements indésirables graves (EIG) a été de 61,7% dont les plus fréquents (fréquence >2%) ont été :

- pneumonie (6,5%),
- pancréatite (5,6 %),
- fièvre (4,2 %),
- douleurs abdominales (4,0 %),
- infarctus du myocarde (3,6%),
- fibrillation atriale (3,3%),
- anémie (3,3 %),
- diminution du taux de plaquettes (3,1 %),
- neutropénie fébrile (2,9 %).

Evénements d'intérêt particulier : événements vasculaires occlusifs

Concernant les EI d'intérêt particulier, les EIG vasculaires occlusifs apparus au cours du traitement par ponatinib ont été observés chez 16% des patients (n=72) dont

- EIG occlusifs **artériels** (13,6% - n= 61) ;
- EIG thromboemboliques **veineux** (3,1% - n=14).

Les EIG occlusifs artériels se décomposent en (tableau 7) :

- EIG occlusifs cardiovasculaires (6,5% - n=29), dont 3% (n=14) reliés à ponatinib,
- EIG occlusifs cérébrovasculaires (5,1% - n=23), dont 2,7% (n=12) reliés au ponatinib,

⁵ U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating leukemia drug Iclusig (ponatinib) after increased reports of serious blood clots in arteries and veins. Disponible en ligne : [URL]: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm370945.htm>

- EIG occlusifs vasculaires périphériques (4,2% - n=19), dont 1% (n=6) reliés au ponatinib.

Tableau 7 - Etude PACE – Type d'EIG vasculaires occlusifs artériels et veineux toutes causes et reliés au traitement (N=449)

	Patients avec EIG apparus au cours du traitement (toutes causes) n (%)	Patients avec EIG apparus au cours du traitement <u>reliés au traitement</u> n (%)
EIG vasculaire occlusif (artériel <u>et</u> veineux)	72 (16)	33 (7)
EIG vasculaire occlusif <u>artériel</u>	61 (13.6)	
Cardiovasculaire	29 (6.5)	14 (3)
Angor instable	6 (1.3)	2 (0.4)
Infarctus du myocarde	16 (3.6)	7 (1.6)
Maladie coronarienne	9 (2.0)	4 (0.9)
Syndrome coronarien aigu	3 (0.7)	2 (0.4)
Sténose artère coronaire	2 (0.4)	0
Inconfort cardiaque	1 (0.2)	1 (0.2)
Cardiomyopathie ischémique	1 (0.2)	1 (0.2)
Cérébrovasculaire	23 (5.1)	12 (2.7)
AVC	9 (2.0)	4 (0.9)
Infarctus cérébral	4 (0.9)	4 (0.9)
AIT	4 (0.9)	1 (0.2)
Sténose carotide	3 (0.7)	1 (0.2)
Ischémie cérébrale	2 (0.4)	0
Aphasie	0	0
Sténose artère cérébrale	2 (0.4)	1 (0.2)
Périphérique	19 (4.2)	6 (1)
Maladie occlusive des artères périph.	7 (1.6)	4 (0.9)
Claudication Intermittente	1 (0.2)	0
Sténose artère périphérique	3 (0.7)	1 (0.2)
Ischémie périphérique	4 (0.9)	1 (0.2)
Nécrose des extrémités	1 (0.2)	0
Trouble périphérique vasculaire	1 (0.2)	0
Rupture splénique	1 (0.2)	0
EIG vasculaire occlusif <u>veineux</u>	14 (3.1)	5 (1.1)
Thrombose veineuse profonde	5 (1.1)	1 (0.2)
Embolie pulmonaire	5 (1.1)	2 (0.4)
Thrombophlébite superficielle	1 (0.2)	0
Occlusion rétinienne	1 (0.2)	1 (0.2)

- Gel de base au 6 janvier 2014 durée médiane de suivi 27,9 mois [0,1 ; 39,5]
- NB = les fréquences ne s'additionnent pas, certains patients ont pu présenter plus d'un EIG vasculaire occlusif
- EIG : événement indésirable grave ;
- AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire

Tableau 8 - Etude PACE – Antécédents de maladie cardiaque et autres facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients ayant présenté un EIG vasculaire occlusif artériel (N=61)

	Patients avec EIG occlusif artériel ; N=61			
	Patients avec EIG occlusif cardiovasculaire N=29		Patients avec EIG occlusif cérébrovasculaire N=23 n (%)	Patients avec EIG occlusif périphérique N=19 n (%)
	Patients avec infarctus du myocarde (IM), maladie coronarienne ou aggravation angor instable N=29 n (%)	Patients avec infarctus du myocarde (IM) N=16 n (%)		
Antécédents de maladie cardiaque, dont :	18 (62)	11 (69)	10 (43)	7 (37)
Antécédent de maladie cardiaque occlusive	12 (41)	6 (38)	5 (22)	3 (16)
<i>Infarctus du myocarde</i>	5 (17)	4 (25)	2 (9)	1 (5)
<i>Maladie coronarienne</i>	10 (35)	6 (38)	4 (17)	2 (11)
<i>Revascularisation coronarienne</i>	5 (17)	3 (19)	2 (9)	2 (11)
<i>Autre maladie cardiaque occlusive</i>	2 (7)	1 (6)	1 (4)	0
Autre maladie cardiaque	11 (38)	8 (50)	6 (26)	4 (21)
N facteur de risque cardiovasculaire				
0 facteur de risque	4 (14)	1 (6)	4 (17)	0
1 facteur de risque	6 (21)	4 (25)	3 (13)	2 (11)
≥2 facteur de risque	19 (65)	11 (69)	16 (70)	17 (89)
Facteur de risque cardiovasculaire individuel				
Hypertension artérielle	23 (79)	13 (81)	17 (74)	18 (95)
Hypercholestérolémie	18 (62)	11 (69)	13 (56)	15 (79)
Diabète	9 (31)	6 (38)	9 (39)	7 (37)
Obésité	8 (28)	4 (25)	5 (22)	3 (16)

Par ailleurs, une étude de phase III (Etude EPIC) randomisée, comparative versus imatinib a été conduite chez les patients adultes LMC-PC nouvellement diagnostiqués. Cette étude a été interrompue le 18 octobre 2013 en raison d'une incidence élevée des événements vasculaires constatés lors du suivi de l'étude PACE⁶.

⁶ <http://meetinglibrary.asco.org/content/132085-144>

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance d'ICLUSIG (ponatinib) ont été évaluées dans une étude (Etude PACE) de phase II non comparative.

Les patients inclus étaient atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC), en phase accélérée (LMC-PA) ou en phase blastique (LMC-PB) ou de LAL à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), et qui présentaient une résistance ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib ou qui exprimaient la mutation T135I.

Le critère de jugement principal a été :

- l'évaluation de la réponse cytogénétique majeure (MCyR) pour les patients atteints de LMC-PC.
- l'évaluation de la réponse hématologique majeure (MaHR) pour les patients atteints de LMC-PA, LMC-PB ou LAL Ph+.

Les résultats ayant fondé l'AMM pour cette spécialité sont issus d'un suivi de 9,9 mois.

Pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC-PC, la réponse cytogénétique majeure a été observée dans 53,9 % (144 patients/267) des cas. Elle a été observée dans 48,8% (99 patients/203) des cas dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et dans 70,3% (45 patients/64) des cas dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC-PA, la réponse hématologique majeure a été observée dans 57,8% (48 patients/83) des cas. Elle a été observée dans 60% (39 patients/65) des cas dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et dans 50% (9 patients/18) des cas dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC-PB ou de LAL Ph+, la réponse hématologique majeure, a été observée dans 34 % (32 patients/94) des cas. Elle a été observée dans 35,4% (17 patients/48) des cas dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et dans 32,6% (15 patients/46) des cas dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Les données d'efficacité avec un recul de 27,9 mois ont montré qu'environ un tiers des patients inclus de l'étude (38% soit 172/449) étaient maintenu sous traitement par ICLUSIG.

Du fait des intervalles larges constatés pour l'évaluation de la survie sans progression (allant de 0,03 à 39 notamment pour la phase chronique), la mesure de ce paramètre reste peu précise.

En termes de tolérance, la fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 11,1% dans la population totale de l'essai (n = 449) et les principaux événements ont été hématologiques (thrombopénie, neutropénie et anémie), digestifs (pancréatites 4,9%) et vasculaires. Une alerte a été émise par la FDA⁵ sur les atteintes artérielles (ischémie/AVC) recensées dans les dernières données de tolérance post-enregistrement fournies par le laboratoire : infarctus du myocarde, insuffisance coronaire, AVC, rétrécissement des grandes artères cérébrales, ischémie des extrémités. Ces données indiquent qu'au moins 20% des patients traités par ICLUSIG ont eu une thrombose vasculaire ou une ischémie vasculaire.

Les données de tolérance actualisées avec un recul de 27,9 mois de l'étude PACE indiquent une proportion d'arrêts de traitement pour événements indésirables de 15% et une incidence des événements indésirables graves vasculaires occlusifs de 16% majoritairement artériels (13,6%, n= 61).

08.4 Programme d'études

Un plan de gestion des risques (PGR) a été préparé dans le cadre de l'enregistrement européen de ICLUSIG afin d'assurer une surveillance des risques identifiés ou potentiels, liés à l'utilisation du produit dans les conditions réelles d'utilisation (adopté par la décision de la Commission Européenne du 15 janvier 2015).

Ces mesures et informations de minimisation de risque permettront aux prescripteurs d'utiliser le produit dans des conditions de bon usage en prenant notamment en compte dans leur choix de

prescription les éventuels facteurs de risques cardiovasculaires des patients et en prenant en charge ces risques avant l'initiation et au cours du traitement.

Une brochure d'information pour les professionnels de santé a ainsi été élaborée afin d'assurer une information complète sur les précautions d'emploi et les moyens de prise en charge des événements indésirables :

- réduction de la dose recommandée après atteinte de la réponse cytogénétique majeure chez les patients avec LMC-PC ;
- arrêt du traitement chez les patients n'ayant pas atteint une réponse hématologique complète dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement ;
- précautions particulières d'emploi pour les patients avec facteurs de risques cardiovasculaires (antécédents cardiaques, hypertension artérielle) dans une approche bénéfice/risque fonction de la maladie (LMC-PC, LMC-PA, LMC-PB ou LAL Ph+), des alternatives thérapeutiques disponibles et de la ligne de traitement ;
- recommandation de gestion optimisée du traitement par surveillance accrue des patients à risques cardiovasculaires, réduction de dose ou arrêt chez les patients présentant un effet indésirable cardiovasculaire avéré.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{7,8,9}

En phase chronique (PC) de LMC, les alternatives thérapeutiques de première ligne sont l'imatinib (GLIVEC) et le nilotinib (TASIGNA). Chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib (GLIVEC), les alternatives thérapeutiques du traitement de deuxième ligne sont le nilotinib (TASIGNA) et le dasatinib (SPRYCEL) ; chez les patients résistants ou intolérants au nilotinib (TASIGNA), le traitement de deuxième ligne est le dasatinib (SPRYCEL). Chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib (GLIVEC), au nilotinib (TASIGNA) et au dasatinib (SPRYCEL), le traitement de dernière ligne est le bosutinib ou le ponatinib.

En phase accélérée (PA) de LMC, les alternatives thérapeutiques de première ligne sont le nilotinib (TASIGNA) et le dasatinib (SPRYCEL). Chez les patients résistants ou intolérants à l'un de ces traitements, le traitement de deuxième ligne consiste en l'administration de l'autre traitement. Chez les patients résistants ou intolérants au nilotinib (TASIGNA) et au dasatinib (SPRYCEL), le traitement de dernière ligne est le bosutinib ou le ponatinib.

En crise blastique (CB) de LMC, le traitement de première ligne est le dasatinib (SPRYCEL). Chez les patients résistants ou intolérants au dasatinib (SPRYCEL), le traitement de dernière ligne est le bosutinib ou le ponatinib.

Dans la prise en charge de la LAL Ph+, le traitement de première ligne est l'imatinib (GLIVEC). Le dasatinib (SPRYCEL) représente une alternative thérapeutique en seconde ligne. Chez les patients résistants ou intolérants au dasatinib (SPRYCEL), le traitement de recours est le ponatinib.

En cas d'apparition d'une mutation T315I chez les patients atteints de LMC ou LAL Ph+, le ponatinib est indiqué dès la découverte de l'apparition de cette mutation.

⁷ ESMO (European Society for Medical Oncology). Bacarani M, Pileri S, Steegmann JL, *et al.* Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii72-7.

⁸ ELN (European LeukemiaNet). Bacarani M, Deininger MW, Rosti G, *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013 Jun 26. [Epub ahead of print].

⁹ NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Chronic Myelogenous Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 3.2013. Novembre 2012.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Leucémie myéloïde chronique

- ▶ La leucémie myéloïde chronique (LMC) engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique de la LMC à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative médicamenteuse en cas d'absence de mutation T315I représentée par le bosutinib (BOSULIF)
- ▶ Il s'agit d'un traitement de recours

▶ Intérêt de santé publique :

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

L'amélioration de la prise en charge de ces maladies constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan national maladies rares).

Au vu des données de l'étude clinique de phase II, non comparative, ayant inclus des sous-populations de patients atteints de LMC en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) à chromosome de philadelphie positive (Ph+), précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase (nilotinib ou dasatinib) et malgré l'amélioration cliniquement significative notamment en cas de mutation T315I pour laquelle il n'existe pas d'alternative médicamenteuse, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour la spécialité ICLUSIG par rapport à la prise en charge actuelle. De plus au vu de la toxicité (vasculaire) relevée, la transposabilité de ces résultats à la pratique n'est pas assurée.

Ainsi au vu de ces données, cette spécialité n'est en mesure d'apporter une réponse que très partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ICLUSIG dans cette indication.

En conséquence/compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ICLUSIG est important dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I.

10.1.2 Leucémie lymphoïde aiguë Ph+

- ▶ La leucémie lymphoïde aiguë à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique de la LAL Ph+ à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- ▶ A ce stade la maladie, il n'existe pas d'alternative thérapeutique validée
- ▶ Il s'agit d'un traitement de recours

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, le fardeau représenté par la leucémie aigue lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL ph +) faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de ces maladies constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan national maladies rares).

Au vu des données de l'étude clinique de phase II, non comparative ayant inclus une sous-population de patients atteints de LAL Ph+, précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase (imatinib ou dasatinib) exprimant ou non une mutation T315I, ayant montré un effet significatif notamment en termes de réponse cytogénétique et associé à une toxicité avérée (vasculaire), il n'est pas attendu pour cette spécialité d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie dans la prise en charge actuelle.

Ainsi au vu de ces données, cette spécialité n'est en mesure d'apporter une réponse que très partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ICLUSIG dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ICLUSIG est important dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG n'apporte pas d'ASMR (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LMC toutes phases chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.

En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié.

En présence de la mutation T315I, ICLUSIG apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+.

010.3 Population cible

La population cible d'ICLUSIG est représentée par trois groupes de patients correspondants aux indications de la spécialité à savoir :

- patients LMC tous stades confondus, en échec à un traitement ITK antérieur ayant inclus l'imatinib suivi d'un ITK de deuxième génération (dasatinib ou nilotinib),
- patients LAL Ph+ en échec à un traitement ITK antérieur ayant inclus l'imatinib suivi d'un ITK de deuxième génération (dasatinib),
- patients LMC tous stades confondus et LAL Ph+ ayant développé une mutation T315I.

10.3.1 Patients LMC toutes phases confondues, en échec à un traitement ITK antérieur ayant inclus l'imatinib suivi d'un ITK de deuxième génération (dasatinib ou nilotinib)

En France, l'incidence de la LMC est estimée entre 1 et 2 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants¹⁰, soit 656 à 1 312 nouveaux cas par an, sur la base d'une population française de 65 586 000 habitants au 1^{er} janvier 2013¹¹. Le chromosome Ph+ est retrouvé dans plus de 95% des cas de LMC¹², soit 623 à 1 246 nouveaux cas par an. En pratique, les patients éligibles à un traitement par ICLUSIG sont ceux en échec de traitement à deux ITK (incluant l'imatinib, le nilotinib et/ou le dasatinib). L'échec de traitement est ici défini par l'arrêt de traitement toutes causes (notamment résistance et intolérance).

LMC Ph+ en phase chronique :

Environ 97% des cas de LMC sont diagnostiqués en phase chronique¹⁰, soit 604 à 1 209 nouveaux cas par an. Trois stratégies sont envisageables :

1) Imatinib en 1^{ère} ligne / Nilotinib en 2^{ème} ligne :

Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1^{ère} ligne est estimé entre 14 et 21%^{13,14}. Le taux d'échec de traitement sous nilotinib en 2^{ème} ligne après échec à l'imatinib est estimé à 45%¹⁵. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 38 à 114 patients par an seraient éligibles à un traitement par ICLUSIG en 3^{ème} ligne.

2) Imatinib en 1^{ère} ligne / Dasatinib en 2^{ème} ligne :

Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1^{ère} ligne est estimé entre 14 et 21%^{13,14}. Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2^{ème} ligne après échec à l'imatinib est estimé à 46%¹⁶. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 39 à 117 patients par an seraient éligibles à un traitement par ICLUSIG en 3^{ème} ligne.

3) Nilotinib en 1^{ère} ligne / Dasatinib en 2^{ème} ligne :

Le taux d'échec de traitement sous nilotinib en 1^{ère} ligne est estimé entre 16 et 18%¹⁴. Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2^{ème} ligne après échec au nilotinib est estimé entre 46 et 82%^{17,18}. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 45 à 179 patients par an seraient éligibles à un traitement par ICLUSIG en 3^{ème} ligne.

Le nombre de patients LMC Ph+ en phase chronique éligibles à un traitement par ICLUSIG en 3^{ème} ligne serait compris entre 40 et 180 patients par an.

LMC Ph+ en phase accélérée et en crise blastique :

Environ 3% des cas de LMC sont diagnostiqués en phase accélérée ou en crise blastique¹⁹, soit 20 à 39 nouveaux cas par an. Dans cette sous-population, le taux d'échec de traitement aux ITK peut être estimé à environ 50%.

Le nombre de patients LMC Ph+ en phase accélérée et en crise blastique éligibles à un traitement par ICLUSIG serait compris entre 10 à 20 patients par an.

¹⁰ SFH. Référentiel 2009.

¹¹ INSEE. Évolution de la population jusqu'en 2013.

¹² EMA. EPAR from the CHMP on BOSULIF. EMA/70979/2013. 2013.

¹³ O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, *et al.* Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348(11):994-1004. [étude IRIS].

¹⁴ Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, *et al.* Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2251-9. [étude ENESTnd].

¹⁵ Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, *et al.* Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med. 2006;354(24):2542-51.

¹⁶ Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, *et al.* Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. Haematologica. 2010;95(2):232-40.

¹⁷ Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, *et al.* Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. Blood. 2007;109(2):497-9.

¹⁸ Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, *et al.* The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. Blood. 2009;114(20):4361-8.

¹⁹ ESMO (European Society for Medical Oncology). Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, *et al.* Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii72-7.

Ainsi, environ 50 à 200 patients LMC Ph+, tous stades confondus seraient éligibles à un traitement par ICLUSIG.

10.3.2 Patients LAL Ph+ en échec à un traitement ITK antérieur ayant inclus l'imatinib suivi d'un ITK de deuxième génération (dasatinib)

En France, l'incidence de la LAL est estimée entre 0,5 et 1 nouveau cas par an pour 100 000 habitants^{20,21}, soit 328 à 656 nouveaux cas par an, sur la base d'une population française de 65 586 000 habitants au 1^{er} janvier 2013¹¹. Le chromosome Ph+ est retrouvé dans 20 à 40% des cas de LAL^{22,23,24}, soit 66 à 262 nouveaux cas par an. En pratique, les patients éligibles à un traitement par ICLUSIG sont ceux en échec de traitement à deux ITK (incluant l'imatinib, puis le dasatinib). L'échec de traitement est ici défini par l'arrêt de traitement toutes causes (notamment résistance et intolérance).

En l'absence de données issues de la littérature sur la fréquence des échecs aux traitements de 1^{ère} et 2^{nde} ligne chez les patients atteints de LAL Ph+, nous prenons comme hypothèse que ces fréquences sont similaires à celles définies pour la LMC Ph+.

Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1^{ère} ligne est estimé entre 14 et 21%^{13,14}. Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2^{ème} ligne après échec à l'imatinib est estimé à 46%¹⁶.

Le nombre de patients LAL Ph+ éligibles à un traitement par ICLUSIG serait compris entre 10 à 30 patients par an.

10.3.3 Les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+ ayant développé une mutation T315I sont comptabilisés dans le calcul des deux précédents groupes

Au total, la population cible de patients éligibles à un traitement par ICLUSIG peut être estimée entre 110 et 230 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et à la posologie de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100%

²⁰ Huguet F. Leucémie aiguë lymphoblastique de l'adulte. La revue du praticien 2011;61:603-09

²¹ SFH. La leucémie aiguë lymphoblastique. Fiche d'information patient rédigée par les médecins de la société française d'hématologie. 2009

²² Moorman A.V *et al.* Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood 2007;109:3189-3197

²³ Moorman A.V *et al.* A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2010;115:206-214

²⁴ Burmeister T, Schwartz S, Bartram C.R *et al.* Patients' age and *BCR-ABL* frequency in adult B-precursor ALL: a retrospective analysis from the GMALL study group. Blood 2008;112:918-19

ANNEXE 1

Tableau 1: Réponse hématologique au traitement

Patients atteints de LMC en PA ou PB	
Réponses hématologiques	Définitions
Retour en phase chronique	Disparition des caractéristiques définissant les phases blastiques et accélérées, mais caractéristiques demeurant dans la phase chronique (Plaquettes pouvant être $<100 \times 10^9/L$ en cas de traitement) Persistance d'une évolution clonale, si présente au moment du traitement, acceptable pour un retour en phase chronique
Réponse mineure	$< 15\%$ blastes dans la moelle et le sang $< 30\%$ blastes plus promyélocytes dans la moelle et le sang $< 20\%$ basophiles dans le sang Absence d'atteinte extra médullaire (à l'exception de la rate/foie)
Absence de signe de leucémie (ASL)	$< 5\%$ blastes dans la moelle Absence de blastes ou promyélocytes dans le sang $20 \times 10^9/L \leq \text{Plaquettes} < 100 \times 10^9/L$ $0.5 \times 10^9 < \text{Nombre absolu neutrophiles (NAN)} < 1.0 \times 10^9/L$ $< 20\%$ basophiles dans le sang Myélocytes +métamyélocytes $< 5\%$ dans le sang Absence d'atteinte extra médullaire (y compris de la rate/foie)
Réponse hématologique complète	$< 5\%$ blastes dans la moelle Absence de blastes ou promyélocytes dans le sang Plaquettes ≥ 100 mais $< 450 \times 10^9/L$ Nombre absolu neutrophiles (NAN) $\geq 1.0 \times 10^9/L$ Globules blancs \leq limite supérieure à la normale $< 20\%$ basophiles dans le sang Myélocytes +métamyélocytes $< 5\%$ dans le sang Absence d'atteinte extra médullaire (y compris de la rate/foie)
Réponse hématologique globale	Réponse complète+ASL+mineure+ retour en phase chronique (si applicable)
Réponse hématologique majeure	Réponse complète+ASL
Patients atteints de LMC en phase chronique	
Réponses hématologiques	Définitions
Absence de signe de leucémie (ASL)	Absence de blastes ou promyélocytes dans le sang $20 \times 10^9/L \leq \text{Plaquettes} < 100 \times 10^9/L$ $0.5 \times 10^9 < \text{Nombre absolu de neutrophiles (NAN)} < 1.0 \times 10^9/L$ $< 20\%$ basophiles dans le sang Myélocytes +métamyélocytes $< 5\%$ dans le sang Absence d'atteinte extra médullaire (y compris de la rate/foie)
Réponse hématologique complète	Absence de blastes ou promyélocytes dans le sang Plaquettes ≥ 100 mais $< 450 \times 10^9/L$ Nombre absolu neutrophiles (NAN) $\geq 1.0 \times 10^9/L$ Globules blancs \leq limite supérieure à la normale $< 20\%$ basophiles dans le sang Myélocytes +métamyélocytes $< 5\%$ dans le sang Absence d'atteinte extra médullaire (y compris de la rate/foie)

La réponse cytogénétique était évaluée de manière standard afin de déterminer la présence et le taux du chromosome Philadelphie dans la moelle osseuse (un minimum de 20 métaphases analysables était requis). L'examen par technique FISH pouvait être utilisé si l'échantillon de moelle osseuse n'était pas adapté pour une analyse cytogénétique afin de confirmer la présence de la protéine de fusion BCR-Abl et son pourcentage dans la moelle.

Tableau 2: Réponses cytogénétiques au traitement

Avant traitement	Réponses cytogénétiques	% de cellules chromosome Philadelphia positives
Toute phase	Absente	>95%
	Minime	66-95%
	Mineure	36-65%
	Partielle	1-35%
	Complète	0%
	Majeure	Complète+Partielle

Le nombre de copies BCR-Abl était étudié à partir d'un prélèvement de sang périphérique par Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). La réponse moléculaire était réalisée tous les mois au cours des 3 premiers mois puis tous les 3 mois au cours des 2 premières années puis tous les 6 mois lors de la troisième année de traitement.

Tableau 3: Réponses moléculaires au traitement

Avant traitement	Réponses moléculaires	PCR (BCR-Abl)
Toute phase	Absente	Pas de changement
	Partielle	Réduction <3 log par rapport aux données d'inclusion
	Majeure	Réduction ≥ 3 log par rapport aux données d'inclusion
	Complète	BCR-Abl indétectable