



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 avril 2011

TASIGNA 200 mg, gélule – plaquettes thermoformées

B/28 (CIP 382 786-9)

B/112 (CIP 382 788-1)

TASIGNA 150 mg, gélule – plaquettes thermoformées

B/28 (CIP 4981584)

B/112 (CIP 4981590)

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 (22 mai 2006)

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 19 novembre 2007 – Rectificatif d'AMM du 20 décembre 2010

Motif de la demande :

Dosage à 200 mg :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication en première ligne de traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique.

Indication préexistante pour ce dosage : « Tassigna est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome de Philadelphie positif (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. »

Dosage à 150 mg :

Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

nilotinib

1.2. Indications

Pour le dosage à 200 mg :

« Tassigna est indiqué chez l'adulte dans le traitement :

- **de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positif en phase chronique nouvellement diagnostiquée.**

- de la LMC chromosome de Philadelphie positif (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. »

Pour le dosage 150 mg :

« **Tassigna est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positif en phase chronique nouvellement diagnostiquée.** »

1.3. Posologie

« La posologie recommandée de TASIGNA est :

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

- 400 mg deux fois par jour chez les patients atteints de LMC en phase chronique et phase accélérée résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le patient en tire un bénéfice.

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

Adaptations ou modifications de la posologie :

Il peut être nécessaire d'interrompre provisoirement le traitement par TASIGNA et/ou réduire la posologie en cas de toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie) non reliées à la leucémie sous-jacente. S'il est nécessaire de diminuer la posologie, la dose recommandée est de 400 mg par jour. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : antinéoplasiques
L01X: autres antinéoplasiques
L01XE: inhibiteur de protéine tyrosine kinase
L01XE08 : nilotinib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

GLIVEC (imatinib)
SPRYCEL (dasatinib)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les antinéoplasiques qui possèdent une indication dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positif. Ils sont utilisés en association, dans le cadre de protocoles thérapeutiques codifiés, notamment l'aracytine associé à l'interféron alfa, l'association vincristine, doxorubicine et dexaméthasone (protocole VAD) et l'association cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone (protocole hyper-CVAD).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte une étude de phase III (CAMN107A2303) dont les résultats sont analysés ci-après.

Deux autres études (étude CAMN107A2101E1 et étude CAMN107A2101E2) citées dans le dossier ayant été réalisées chez des patients en 2ème ligne (patients résistants ou intolérants à l'imatinib) donc hors du champ de l'indication à évaluer, ne seront pas prises en compte.

3.1. Efficacité

Etude CAMN107A2303

Etude de phase III ouverte randomisée (1 :1 :1) ayant comparé l'efficacité et la tolérance de nilotinib (TASIGNA) à la posologie de 600 mg ou 800 mg par jour versus imatinib 400 mg dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome de Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients en réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois.

La RMM était définie par une diminution du transcrit BCR-ABL ≥ 3 log ou un rapport BCR-ABL/gène contrôle $\leq 0,1\%$ en RQ-PCR.

Les principaux critères secondaires étaient :

- le pourcentage de RMM persistante à 24 mois c'est dire le taux de patients ayant maintenu une RMM entre 12 et 24 mois (le résultat sur ce critère n'est pas disponible dans cette analyse)
- la diminution du transcrit BCR-ABL au-delà de la RMM $\leq 0,01\%$ et $\leq 0,0032\%$ à 12 mois.
- le pourcentage de patients ayant atteint une réponse cytogénétique complète (RCC), soit 0% de métaphase Ph+ (sur un minimum de 20 métaphases analysables) dans les 12 premiers mois.
- le pourcentage de RMM confirmée à 12 mois (confirmation par une 2ème évaluation au moins 4 semaines plus tard dans la 1ère année)
- la survie sans événement définie par la perte confirmée d'une réponse hématologique, cytogénétique ou moléculaire, la progression vers une phase accélérée ou crise blastique (PA/CB), ou le décès (quelle que soit la cause)
- la survie sans progression définie par la survenue d'une PA/CB, ou d'un décès (quelle que soit la cause)
- la survie globale

Les critères d'inclusion étaient :

- diagnostic dans les 6 mois de LMC en phase chronique avec chromosome Philadelphie t(9 ;22) en cytogénétique (un minimum de 20 métaphases analysables était requis). L'examen par FISH n'était pas autorisé.

La LMC en phase chronique était définie par :

- $< 15\%$ blastes dans le sang et la moelle.
- $< 30\%$ blastes plus promyélocytes dans le sang et la moelle.
- $< 20\%$ basophiles sanguins.
- $\geq 100 \times 10^9/L$ ($\geq 100\ 000 /mm^3$) plaquettes.
- absence d'atteinte extramédullaire hormis une hépato splénomégalie
- absence de traitement antérieur hormis hydroxyurée et/ou anagrélide. L'imatinib pouvait être prescrit pendant une durée de 2 semaines maximum avant l'entrée dans l'étude si cela était cliniquement justifié.

Résultats :

Un total de 846 patients a été randomisé : 282 dans le groupe nilotinib 2x150 mg x 2/j, 281 dans le groupe nilotinib 2x200 mg x 2/j et 283 dans le groupe imatinib 400 mg/j.

Les patients ont reçu soit 300 mg de nilotinib deux fois par jour (n=282), soit 400 mg de nilotinib deux fois par jour (n=281) soit 400 mg d'imatinib une fois par jour (n=283). La randomisation était stratifiée sur le score de Sokal¹ à la date du diagnostic.

L'âge médian des patients était de 47 ans dans les deux groupes nilotinib et de 46 ans dans le groupe imatinib. Les patients avec un score de Sokal élevé représentaient 27,7%.

Tableau 1 : RMM à 12 mois (ITT)

	Imatinib 400 mg /j N = 283	Nilotinib 600 mg/j N = 282	Nilotinib 800 mg/j N = 281
Patients répondeurs – n (%)	63 (22,3)	125 (44,3)	120 (42,7)
IC 95% (%)	[17,6 ; 27,6]	[38,4 ; 50,3]	[36,8 ; 48,7]
p (vs imatinib)		<0,0001	<0,0001

Le pourcentage de RMM à 12 mois (critère principal) a été plus élevé dans les groupe nilotinib 600 mg (44,3%) et nilotinib 800 mg (42,7%) que dans le groupe imatinib 400 mg (22,3%), $p < 0,0001$.

Le pourcentage de RMM à 12 mois a été supérieur dans les 2 groupes nilotinib par rapport au groupe imatinib dans les 3 niveaux du score de Sokal.

La supériorité du nilotinib a été observée avec les deux doses 600 mg et 800 mg, toutefois la posologie de 600 mg est la seule qui a été retenue par l'AMM.

Résultats sur les critères secondaires :

- réponse cytogénétique :

Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse cytogénétique complète durant les 12 mois (patients ayant atteint cette réponse à 12 mois ou plus tôt) a été plus élevé dans les groupe nilotinib 600 mg (80,1%, $p < 0,0001$) et nilotinib 800 mg (77,9, $p < 0,0005$) que dans le groupe imatinib 400 mg (65%).

- RMM confirmée sur 12 mois :

Le meilleur pourcentage de RMM confirmée sur 12 mois a été plus élevé dans les groupe nilotinib 600 mg (44,3%,) et nilotinib 800 mg (39,5%) que dans le groupe imatinib 400 mg (19,8%), $p < 0,0001$.

Les données de suivi à 16 mois ont montré des pourcentages de RMM plus élevé dans les groupes nilotinib 600 mg (48,6%,) et nilotinib 800 mg (43,1%) que dans le groupe imatinib 400 mg (21,9%), $p < 0,0001$.

- diminution du transcrit BCR-ABL

Le pourcentage de patients avec une diminution du transcrit BCR-ABL au delà de la RMM $\leq 0,01\%$ à 12 mois a été supérieur dans le groupe nilotinib 600 mg (11,7%, $p = 0,0005$) et nilotinib 800 mg (8,5%, $p = 0,0020$) à celui du groupe imatinib 400 mg (3,9%).

Le pourcentage de patients avec une diminution du transcrit BCR-ABL au delà de la RMM $\leq 0,0032\%$ à 12 mois a été supérieur dans les groupes nilotinib 600 mg (4,3%, $p = 0,0020$) et nilotinib 800 mg (4,6%, $p = 0,001$) à celui du groupe imatinib 400 mg (0,4%).

- délai d'atteinte d'une RMM :

¹ Score pronostique évalué à partir des paramètres suivants : âge du patient, taille de la rate (en cm), nombre de plaquettes (G/L), nombre de blastes en %. Il compte 3 niveaux : bas, intermédiaire et élevé.

Le délai médian d'atteinte d'une RMM a été de 5,7 mois dans les groupes nilotinib versus 8,3 mois dans le groupe imatinib.

Au moment de l'analyse principale à 12 mois, une perte de RMM a été confirmée chez 11 patients :

- 1/85 patients dans le bras imatinib,
- 6/155 patients avec nilotinib 600 mg,
- 4/149 patients dans le groupe nilotinib 800 mg.

Un seul patient traité par nilotinib 600 mg a perdu secondairement sa réponse cytogénétique et est sorti de l'étude. Les 10 autres étaient toujours traités sans progression vers une PA/CB.

- délai d'atteinte d'une réponse cytogénétique complète :

Il n'a pas été observé de différence entre les trois groupes sur le délai médian d'obtention d'une réponse cytogénétique complète (environ 5,7 mois).

- durée de la réponse cytogénétique complète :

Au moment de l'analyse principale à 12 mois, le nombre d'événements était très faible pour statuer sur la durée de la réponse cytogénétique (cinq patients avaient perdu la réponse cytogénétique complète, 4 traités par imatinib et un par nilotinib 600 mg).

- réponse hématologique complète :

Il n'a pas été observé de différence entre les trois groupes pour la réponse hématologique complète confirmée à 3 mois et à 12 mois (89,7% dans le groupe 600 mg, 88,6% dans le groupe 800 mg et 93,3% dans le groupe imatinib).

Les médianes de survie sans événement et de survie sans progression n'ont été atteintes dans aucun des trois groupes (peu d'événements ont été enregistrés).

Au moment de l'analyse principale à 12 mois, 14 patients avaient progressé vers une phase accélérée ou une crise blastique : 11 dans le groupe imatinib, 2 dans le groupe nilotinib 600 mg et 1 dans le groupe nilotinib 800 mg (la différence a été significative en faveur des groupes nilotinib).

La survie globale n'a pas différé entre les trois groupes. Le taux de survie à 12 mois a été de 99,3% dans le groupe de nilotinib 600 mg, de 99,2% dans le groupe 800 mg et de 99,3% dans le groupe imatinib.

3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 8,9% des patients du groupe imatinib, 6,8% des patients du groupe nilotinib 600 mg et 10,8% des patients du groupe nilotinib 800 mg.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les groupes nilotinib ont été des éruptions cutanées, des maux de tête et une augmentation des ALAT. Dans le groupe imatinib, les événements les plus fréquents ont été des nausées, une diarrhée, des spasmes musculaires et des vomissements.

Les anomalies hépatiques de grades 3-4 ont été plus fréquentes chez les patients traités par nilotinib :

- bilirubine : 7,6% dans le groupe nilotinib 800 mg, 3,6% dans le groupe 600 mg et 0,4% dans le groupe imatinib

- ALAT : 9,0% dans le groupe nilotinib 800 mg, 3,9% dans le groupe 600 mg et 2,5% dans le groupe imatinib

Sur plan cardiaque, aucun cas de QTc >500 ms n'a été rapporté. Un allongement de l'espace QT >60 ms par rapport à l'état initial a été noté chez 3 patients traités par nilotinib sans aucune complication arythmique. Une augmentation du QT > 30 ms par rapport à l'état initial a été rapportée chez 18% des patients traités par imatinib et 26% des patients recevant nilotinib.

3.3. Conclusion

Une étude de phase III ouverte randomisée a comparé l'efficacité et la tolérance de nilotinib (600 mg ou 800 mg) versus imatinib 400 mg dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome de Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

Le critère principal de jugement était la réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois. La RMM était définie comme une valeur du ratio de Bcr-Abl/Abl $\leq 0,1$ % mesurée en RQ-PCR selon l'échelle internationale, ce qui correspond à une réduction ≥ 3 log du transcrite Bcr-Abl.

Un total de 846 patients a été randomisé : 282 dans le groupe nilotinib 600 mg, 281 dans le groupe nilotinib 800 mg et 283 dans le groupe imatinib 400 mg/j.

L'âge médian des patients était de 47 ans dans les deux groupes nilotinib et de 46 ans dans le groupe imatinib.

Le pourcentage de RMM à 12 mois (critère principal) a été plus élevé dans les groupe nilotinib 600 mg (44,3%) et nilotinib 800 mg (42,7%) que dans le groupe imatinib 400 mg (22,3%), $p < 0,0001$.

Il n'a pas été observé de différence entre les trois groupes pour la réponse hématologique complète confirmée à 3 mois et 12 mois (89,7% dans le groupe 600 mg, 88,6% dans le groupe 800 mg et 93,3% dans le groupe imatinib).

Les médianes de survie sans événement et de survie sans progression n'ont été atteintes dans aucun des trois groupes (peu d'événements ont été enregistrés).

Au moment de l'analyse principale à 12 mois, 14 patients avaient progressé vers une phase accélérée ou une crise blastique : 11 dans le groupe imatinib, 2 dans le groupe nilotinib 600 mg et 1 dans le groupe nilotinib 800 mg (la différence a été significative en faveur des groupes nilotinib).

La survie globale n'a pas différé entre les trois groupes. Le taux de survie à 12 mois a été de 99,3% dans le groupe de 600 mg, de 99,2% dans le groupe 800 mg et de 99,3% dans le groupe imatinib.

Les données de tolérance sont limitées du fait d'un suivi court de l'étude. Les principaux événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les groupes nilotinib ont été une augmentation des ALAT et une augmentation du QT > 30 ms par rapport à l'état initial rapportée chez un quart des patients.

Au total, nilotinib 600 mg a démontré sa supériorité sur l'imatinib 400 mg sur un critère biologique (RMM). Il n'a pas été observé de différence entre les deux traitements sur les critères cliniques notamment la survie sans progression et la survie globale (peu d'événements ont été enregistrés). La LMC évolue en trois phases dont la durée médiane est décroissante : en l'absence de traitement, une phase chronique dure 4 à 5 ans, une phase accélérée dure 12 à 18 mois et une phase blastique terminale de 6 mois. Une année de recul paraît donc insuffisante pour évaluer la supériorité du nilotinib par rapport à l'imatinib.

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 première intention ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ; l'alternative non médicamenteuse est une greffe allogénique ;

Intérêt de santé publique :

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, Loi de santé publique 2004³, Plan national maladies rares).

Les données de l'essai clinique disponibles, pour la sous-population de patients atteints de LMC chromosome de Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique, versus imatinib montrent une meilleure efficacité uniquement démontrée sur un critère intermédiaire (critère biologique). En raison du recul insuffisant (un an) pour juger de la pertinence de ce résultat et de l'absence de démonstration d'amélioration en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour TASIGNA par rapport à l'imatinib.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité, en traitement de première intention, pour les patients atteints de LMC, en phase chronique.

Le service médical rendu par TASIGNA est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu d'une démonstration de supériorité de TASIGNA par rapport à l'imatinib sur un critère intermédiaire biologique (réponse moléculaire majeure) mais avec un recul limité à un an, la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel des données, TASIGNA apporte une ASMR mineure (niveau IV) par rapport à l'imatinib en termes d'efficacité dans le traitement de première ligne de la LMC en phase chronique chromosome Philadelphie positif.

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

² GTNDO : Groupe Technique National de définition de Objectifs (DGS) 2003

³ Loi de santé publique 2004 : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique

monothérapie par imatinib⁴. On a observé chez les patients traités d'emblée par imatinib 98% de RH complètes (RHC), 92% de RCy majeures (RCyM) ou complète (RCyC), et 70% de RM majeure (RMM). La survie globale des 553 patients initialement traités par imatinib (400 mg) dans l'étude pivot atteignait 90% à 5 ans et 86% à 7 ans⁵.

Le constat de rémissions moléculaires complètes durables après un traitement d'au moins 2 ans par imatinib posent la question de l'arrêt du traitement⁶. Toutefois, on sait déjà que certaines leucémies myéloïdes chroniques traitées par imatinib 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 chronique⁷. Le mécanisme des résistances est varié, mais la plupart des résistances concernent la survenue de mutations au niveau du transcrite bcr-abelson⁸. Certaines de ces mutations peuvent être contournées par une augmentation de la posologie de l'imatinib 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).

TASIGNA constitue un traitement de première ligne de la LMC. Les données de comparaison versus imatinib sont issues d'une étude avec un suivi court (un an) et ne permettent pas d'affirmer avec certitude sa substitution au traitement de référence qu'a représenté l'imatinib depuis la fin des années quatre-vingt-dix.

4.4. Population cible

La population cible de TASIGNA est représentée par les patients atteints d'une LMC en phase chronique chromosome Philadelphie positif non prétraités.

En France, l'incidence de la LMC est estimée à 1 à 2 nouveaux cas/100 000 habitants et par an soit 650 à 1300 patients par an.

Au diagnostic, 97% des patients sont en phase chronique⁹. Le chromosome Philadelphie est présent chez environ 95% des patients atteints de cette maladie¹⁰.

La population cible de TASIGNA en traitement de première ligne serait estimée à 600 à 1200 patients par an.

⁴ 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

⁵ O'Brien SG. et al. International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CMLCP) Treated with Imatinib (IM). Blood 2008; 112: 186

⁶ Mahon FX , Rea D , Guilhot J et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial . Lancet Oncol . 2010 ; 11 (11) : 1029 – 1035 .

⁷ EPAR Sprycel 2006

⁸ 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

⁹ Bories D, Devergie A, Gardembas-Pain M, al. e. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Hématologie 2003;9:497-512.

¹⁰ EPAR TASIGNA 2010

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Dosage à 200 mg :

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 dans cette extension indication.

Dosage à 150 mg :

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 dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

ANNEXE 1

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.

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 moléculaire est évaluée grâce à la technique PCR qui permet de quantifier le gène anormal BCR-ABL. Elle se définit par des pourcentages de ratio BCR-ABL/ABL < 0,01 (réduction de 4 log) ou 0,0032% (réduction de 4,5 log).