

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **TASIGNA** (nilotinib), inhibiteur de tyrosine kinase (ITK)



**Intérêt clinique important dans le traitement des enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib, et progrès thérapeutique mineur dans la stratégie thérapeutique.**



**Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans le traitement des enfants atteints de la LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.**

### L'essentiel

- ▶ TASIGNA a l'AMM dans le traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée ainsi qu'en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.
- ▶ Chez les enfants, son efficacité est démontrée à court terme sur les réponses, cytogénétique et moléculaire, sans démonstration d'efficacité sur la mortalité.
- ▶ Il apporte une réponse au besoin médical non couvert chez les enfants résistants ou intolérants à l'imatinib, traitement de référence de 1<sup>re</sup> ligne.
- ▶ Compte tenu des données limitées et de l'absence de comparaison directe versus imatinib, sa place n'est pas établie chez les enfants nouvellement diagnostiqués.

### Indication préexistante \*

TASIGNA a déjà l'AMM dans le traitement des adultes atteints de LMC Ph+ (pour plus de précisions, cf. RCP).

### Stratégie thérapeutique

- La prise en charge des patients atteints de LMC repose sur la prescription d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL dont l'introduction dans la stratégie thérapeutique a considérablement amélioré le pronostic. Dans l'attente de la confirmation du diagnostic, l'hydroxyurée éventuellement associée à une leucaphérèse peut être utilisée afin de diminuer la leucocytose souvent importante chez l'enfant.
- Dès le diagnostic de la LMC Ph+ chez l'enfant, il convient d'instaurer un traitement par GLIVEC (imatinib), ITK de 1<sup>ère</sup> génération. La réponse au traitement est évaluée à différentes étapes de la prise en charge selon des critères d'efficacité cytogénétiques et moléculaires.
- En cas de non réponse ou de réponse sous optimale à l'imatinib, un ITK de 2<sup>nde</sup> génération est utilisé : TASIGNA (nilotinib) jusqu'alors utilisé hors AMM ou SPRYCEL (dasatinib), utilisé hors AMM en pédiatrie. L'utilisation en phase chronique de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, le seul traitement curatif de la LMC, est désormais limitée à certains patients avec donneur HLA identique identifié, en 2<sup>ème</sup> ligne en présence d'une mutation T315I ou en 3<sup>ème</sup> ligne après échec d'au moins 2 ITK ou en cas de réponse sous optimale à un ITK.

#### **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

TASIGNA est le traitement de référence chez les enfants atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique, en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.

\* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

En l'absence de comparaison directe versus imatinib et considérant les données limitées notamment de tolérance, TASIGNA n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

## Données cliniques

- Les données disponibles sont issues d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase II non comparative qui a évalué l'efficacité du nilotinib en termes de réponses moléculaire et cytogénétique chez des enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique. L'analyse intermédiaire a porté sur 33 patients résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib et sur 25 patients nouvellement diagnostiqués.
- Concernant les patients en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement (résistants ou intolérants à l'imatinib ou au dasatinib, le pourcentage de patients en réponse moléculaire majeure (RMM, ratio BCR-ABL/gène contrôle < 0,1 %) à la visite du 6<sup>ème</sup> cycle de traitement (critère de jugement principal) a été de 39,4 %, IC95% [22,9 ; 57,9] correspondant à 13 patients (sur 33) dont 6 étaient déjà en RMM à l'inclusion et ont maintenu cette réponse.
- Dans la cohorte constituée des 25 enfants nouvellement diagnostiqués, les résultats sur les deux co-critères de jugement principaux ont montré que 16 patients sur 25 (64,0 %, IC95% [42,5 ; 82,0]) ont atteint un niveau de RMM entre le 1<sup>er</sup> et le 12<sup>ème</sup> cycle de traitement et que 16 enfants (64,0 %, IC95% [42,5 ; 82,0]) ont été en Réponse Cytogénétique Complète (RCyC, correspondant à 0 % de Chromosome Ph+ dans les métaphases) au 12<sup>ème</sup> cycle.
- L'efficacité de TASIGNA après 12 cycles de traitement et son impact sur la mortalité ne sont pas démontrés.
- Le profil de tolérance dans la population pédiatrique, avec un recul limité à 12 cycles de traitement, semble comparable à celui observé chez les adultes, à l'exception des anomalies biologiques incluant une hyperbilirubinémie et une élévation des transaminases rapportées à une fréquence plus élevée chez l'enfant. Les effets à long terme d'un traitement prolongé par le nilotinib chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connus, notamment sur la croissance.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle.
- Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie, hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par TASIGNA chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ est :
  - important en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib ;
  - insuffisant en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- TASIGNA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) dans le traitement des patients pédiatriques atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique, résistants ou intolérants à l'imatinib.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital uniquement pour les patients pédiatriques résistants ou intolérants à l'imatinib.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 18 avril 2018 (CT-16675)  
disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »