

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 avril 2018

Date d'examen par la Commission : 4 avril 2018

*nilotinib***TASIGNA 50 mg, gélule**

Boîte de 120 gélules (CIP : 34009 301 240 9 3)

TASIGNA 150 mg, gélule

Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 498 158 4 5)

Boîte de 112 gélules (CIP : 34009 498 159 0 6)

TASIGNA 200 mg, gélule

Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 216 875 5 2)

Boîte de 112 gélules (CIP : 34009 216 876 1 3)

Laboratoire NOVARTIS

Code ATC	L01XE08 (inhibiteur de protéine tyrosine kinase)
Motif de l'examen	Extension d'indication pédiatrique
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Tassigna est indiqué dans le traitement : ▪ des patients pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée, ▪ des patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<u>Dans le traitement des patients pédiatriques atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positive (Ph+), le SMR est :</u> - <u>important</u> en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib ; - <u>insuffisant</u> en phase chronique nouvellement diagnostiquée pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	<u>Traitement des patients pédiatriques atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique résistants ou intolérants à l'imatinib</u> Prenant en compte : - les données d'efficacité disponibles issues d'une cohorte de 33 patients qui montrent l'efficacité du nilotinib sur la réponse moléculaire majeure à court terme (critère principal évalué à 6 mois), - le recul limité sur l'efficacité et la tolérance (1^{ère} analyse intermédiaire réalisée après 12 cycles), - le besoin médical non couvert chez les patients pédiatriques ayant une LMC Ph+ résistants ou intolérants au traitement de référence, l'imatinib, la Commission considère que TASIGNA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement des patients pédiatriques atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique, résistants ou intolérants à l'imatinib. <u>Traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée</u> Sans objet
ISP	TASIGNA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique résistants ou intolérants à l'imatinib</u> TASIGNA est le traitement des patients pédiatriques atteint d'une LMC Ph+ en phase chronique, en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib. <u>Traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée</u> Compte tenu : - de l'absence de comparaison directe versus imatinib, le traitement de référence en 1^{ère} ligne, - des données limitées issues d'une étude non comparative sur la réponse cytogénétique et moléculaire et du manque de recul sur la tolérance au-delà de 12 mois, la Commission considère que la place de TASIGNA vis-à-vis de l'imatinib, le traitement de référence en 1^{ère} ligne disposant d'une AMM depuis le début des années 2000, n'est pas établie. Par conséquent, en l'état actuel des données, 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure centralisée) : ▪ TASIGNA 200 mg : 19/11/2007 ▪ TASIGNA 150 mg : 20/12/2010 ▪ TASIGNA 150 mg : 15/11/2017 ▪ Extension pédiatrique : 15/11/2017 Plan de Gestion des Risques Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Demande des résultats finaux à 66 cycles de l'étude de phase II CAMN107A2203/DIALOG										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicaments orphelin (statut octroyé le 22 mai 2006) Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.										
Classification ATC	<table><tr><td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr><tr><td>L01</td><td>Antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01X</td><td>Autres antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01XE</td><td>Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase</td></tr><tr><td>L01XE08</td><td>nilotinib</td></tr></table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Antinéoplasiques	L01X	Autres antinéoplasiques	L01XE	Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase	L01XE08	nilotinib
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Antinéoplasiques										
L01X	Autres antinéoplasiques										
L01XE	Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase										
L01XE08	nilotinib										

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'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 des spécialités TASIGNA, gélules, dans le cadre de l'extension d'indication obtenue en novembre 2017 dans « le traitement des patients pédiatriques atteints de Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée ou résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib ».

A cette occasion, le laboratoire souhaite mettre à disposition un nouveau dosage de TASIGNA sous forme de gélule dosée à 50 mg. Son inscription en tant que complément de gamme fait également l'objet d'un avis séparé.

Pour rappel, les spécialités TASIGNA 150 et 200 mg sont déjà indiquées dans le traitement des patients adultes atteints de LMC en phase chronique ou en phase accélérée. Dans son avis du 20 février 2008, la Commission a attribué à TASIGNA 200 mg un SMR important et une ASMR de niveau II dans la prise en charge des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique, après résistance ou intolérance à l'imatinib et une ASMR de niveau I dans la prise en charge des patients atteints de LMC en phase accélérée après résistance ou intolérance à l'imatinib. Dans son avis du 06 avril 2011, la commission a attribué à TASIGNA 150 et 200 mg un SMR important et une ASMR de niveau IV par rapport à GLIVEC (imatinib) dans le traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

Le nilotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de seconde génération. Il inhibe l'activité tyrosine kinase de l'oncoprotéine BCR-ABL retrouvée dans les cellules leucémique Ph+.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

TASIGNA 150 mg :

« **Tasigna est indiqué dans le traitement :**

- **des patients adultes et pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive en phase chronique nouvellement diagnostiquée,**
- **des patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib. »**

TASIGNA 50 mg¹ et 200 mg :

« **Tasigna est indiqué dans le traitement :**

- **des patients adultes et pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive en phase chronique nouvellement diagnostiquée,**
- **des patients adultes atteints de LMC chromosome 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,**
- **des patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib. »**

04 POSOLOGIE

« Posologie pour les patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive

La posologie chez les patients pédiatriques est individualisée et est basée sur la surface corporelle (mg/m²). La posologie recommandée du nilotinib est de 230 mg/m² deux fois par jour, arrondie aux 50 mg les plus proches (jusqu'à une dose unique maximale de 400 mg) (voir Tableau). Différents dosages de gélules de Tasigna peuvent être combinés pour obtenir la dose souhaitée.

On ne dispose pas d'expérience sur le traitement des patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans. Il n'y a pas de données chez les patients pédiatriques âgés de moins de 10 ans nouvellement diagnostiqués et les données relatives aux patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans résistants ou intolérants à l'imatinib sont limitées.

Tableau : schéma posologique du nilotinib 230 mg/m² deux fois par jour

Surface corporelle (SC)	Dose en mg (deux fois par jour)
Jusqu'à 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥ 1,64 m ²	400 mg

¹La spécialité TASIGNA 50 mg fait également l'objet d'un avis séparé en tant que complément de gamme

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 (voir Tableau 2 du RCP). [...]

Mode d'administration

Tasigna doit être pris deux fois par jour à 12 heures d'intervalles environ et ne doit pas être pris avec de la nourriture. La gélule doit être avalée entière avec de l'eau. Aucun aliment ne doit être consommé pendant les 2 heures précédant la prise du médicament et pendant une heure au moins après celle-ci.

Pour les patients qui ne peuvent avaler les gélules, le contenu de chaque gélule peut être dispersé dans une cuillère à café de compote de pommes et doit être avalé immédiatement. Il ne doit pas être utilisé plus d'une cuillère à café de compote de pommes ou d'autres aliments que la compote de pommes (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). »

05 BESOIN MEDICAL

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant aux syndromes myéloprolifératifs. Elle est caractérisée, dans 95 % des cas, par la présence d'un chromosome Philadelphie (Ph+) résultant d'une translocation t(9;22)(q34;q11). Cette translocation est à l'origine d'un gène de fusion BCR-ABL1 codant pour une protéine à fonction tyrosine kinase, elle même responsable de la production accrue de leucocytes immatures dans la moelle osseuse^{2,3}.

La LMC est une maladie rare avec une incidence chez l'adulte estimée entre 1 et 1,5 cas pour 100 000 personnes par an³. Chez l'enfant, cette hémopathie est considérée comme très rare puisqu'elle représente 2 à 3 % des leucémies soit une incidence entre 0,7 et 1,2 cas pour 1 000 000 d'enfants par an⁴. Tout comme chez l'adulte, l'incidence augmente avec l'âge et touche préférentiellement les garçons (sex ratio : 1,2). Chez l'enfant, l'âge médian au diagnostic est de 11 ans.

La LMC est une maladie lentement évolutive dont on distingue typiquement trois phases : une phase chronique, une phase d'accélération et une phase de leucémie aiguë ou crise blastique. La majorité des patients est diagnostiquée durant la phase chronique avec une maladie généralement asymptomatique. Les adultes ne présentent pas de symptômes particuliers hormis une fatigue physique et une légère splénomégalie accompagnées par une hyperleucocytose, une myélémie et une basophilie (le diagnostic faisant généralement suite à une numération de la formule sanguine de routine). Les bases moléculaires chez l'enfant semblent cependant sensiblement différentes, notamment concernant les points de cassures chromosomiques, ceci pouvant expliquer les différences en termes de tableau clinique et biologique de la maladie^{5,6}. En effet, les taux de leucocytes sont plus élevés chez l'enfant et la maladie est caractérisée par un syndrome tumoral

² Société Française d'Hématologie. La leucémie myéloïde chronique. Information Patient. Disponible en ligne : http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/Leucemie_myeloide_chronique2.pdf

³ Orphanet. Leucémie myéloïde chronique. Disponible en ligne : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=521

⁴ De la Fuente J. *et al.* Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML). Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. British Journal of Haematology 2014; 167: 33-47

⁵ Krumbholz M. *et al.* Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. Genes, Chromosomes & Cancer 2012; 51: 1045-53

⁶ Hijjiya N. *et al.* Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. Blood 2016; 127: 392-9

plus marqué que chez l'adulte⁷. De plus, en pédiatrie, une plus grande proportion de LMC est diagnostiquée en phase accélérée ou en phase aiguë (environ 10 %) par rapport à l'adulte⁸.

Bien que la maladie évolue lentement, le pronostic vital des patients est toujours engagé à plus ou moins long terme selon le stade de diagnostic et de mise sous traitement. Sans traitement, un patient passe en moyenne 3 à 5 ans en phase chronique, 6 à 18 mois en phase accélérée et 3 à 9 mois en phase blastique. L'objectif du traitement de la LMC est donc d'empêcher le passage de la phase chronique à la phase accélérée puis blastique ayant le plus mauvais pronostic.

En raison de la rareté de la maladie dans la population pédiatrique, les recommandations internationales se concentrent principalement sur la prise en charge des patients adultes atteints de LMC^{9,10,11}. Un groupe d'experts a proposé des recommandations spécifiques à la pédiatrie en s'inspirant de la prise en charge de l'adulte⁴.

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.

Des scores pronostiques basés sur les caractéristiques cliniques et biologiques des patients sont utilisés chez l'adulte pour évaluer le niveau de risque des patients et orienter la prise en charge. Ces scores sont en cours d'étude chez l'enfant, notamment le score ELTS adapté à la pédiatrie¹² et ne sont pas encore intégrés dans les algorithmes de prise en charge.

Dès le diagnostic¹³, tous les enfants sont donc traités par imatinib (GLIVEC) en 1^{ère} intention. Il s'agit du traitement de référence qui était le seul à disposer d'une AMM dans la LMC Ph+ de l'enfant avant l'obtention de l'AMM de TASIGNA en 2017.

La réponse au traitement est évaluée à différentes étapes clés de la prise en charge selon des critères d'efficacité cytogénétiques et moléculaires (cf. Annexe 1). Le RCP de GLIVEC fait état d'une étude de phase II non comparative dans laquelle l'imatinib a été utilisé à la dose de 340 mg/m² chez des enfants atteints de LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée. Le pourcentage de patients en réponse hématologique complète (RHC : absence de blastes et de promyélocytes dans le sang périphérique) a été de 78 % à 8 semaines de traitement, le taux de réponses cytogénétiques majeures a été de 81% dont 65% de réponses complètes (RCyC : disparition des mitoses contenant le chromosome Philadelphie dans le sang et dans la moelle osseuse) et 16% de réponses partielles. Dans cette étude, la majorité des patients ont atteint une RCyC entre 3 et 10 mois et la durée médiane de RCyC a été estimée à 5,6 mois. La toxicité de l'imatinib chez l'enfant est principalement hématologique à type de cytopénies et des retards de croissance ont également été rapportés¹⁴.

Environ 20 % des enfants arrêtent l'imatinib en raison d'une mauvaise réponse (résistance ou intolérance). En cas d'intolérance nécessitant l'arrêt du traitement, de non réponse ou de réponse sous optimale, il est rapporté une utilisation d'ITK de 2^{nde} génération (2G), le nilotinib (TASIGNA) bénéficiant désormais d'une AMM ou le dasatinib (SPRYCEL) en hors AMM. Les données quant à l'utilisation pédiatrique du dasatinib sont limitées et non publiées à ce jour.

⁷ Hijjiya N. et al. Chronic myeloid leukemia in children, *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 107-19.

⁸ Millot F. et al. Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics* 2005 ; 116 : 140

⁹ NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Chronic myeloid leukemia. Version 4.2018.

¹⁰ Hochhaus A. et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28: 41-51

¹¹ Baccarani M. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013; 122: 872-84

¹² Millot F. et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica* 2017; 102:1704-08

¹³ Avis n° 2017.0089/AC/SEAP du 8 novembre 2017 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la modification de la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale portant sur l'inscription de l'acte de recherche ou de quantification par RT-PCR du gène de fusion BCR-ABL dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës

¹⁴ Millot F. et al. Growth deterioration in children treated with imatinib for chronic myeloid leukaemia. *European J Cancer* 2014; 50: 3206-11

Enfin, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être envisagée en phase chronique en 2^{ème} ligne en cas de mutation T315I ou en 3^{ème} ligne après échec d'au moins deux ITK ou à la suite de l'obtention d'une réponse cytogénétique majeure sous un ITK 2G. La greffe de cellules souches est le seul traitement curatif de la LMC mais son utilisation est limitée à certains patients avec donneur HLA identique identifié¹⁵.

Compte tenu de l'efficacité de l'imatinib et de son recul d'utilisation, le besoin médical est considéré comme couvert chez les patients pédiatriques nouvellement diagnostiqués en phase chronique de LMC Ph+. En 2^{ème} ligne, en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib, le besoin médical est considéré comme non couvert.

Il existe de ce fait un besoin à disposer de traitements validés en 2^{ème} ligne et dans une moindre mesure, de traitements plus efficaces et/ou mieux tolérés que l'imatinib en 1^{ère} ligne.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

► **Chez les enfants en phase chronique de LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée (1^{ère} ligne),** le traitement de référence ayant une AMM est l'imatinib⁴.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Traitement de 1 ^{ère} ligne						
GLIVEC (imatinib) Novartis et ses génériques	oui	Patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.	16/07/2003	Important	L'amélioration du service médical rendu de niveau I est confirmée dans les situations couvertes par cette extension d'indication du GLIVEC	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

► **En cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib (2^{ème} ligne),** un autre ITK de seconde génération autorisé chez l'adulte, dasatinib (SPRYCEL), est utilisé hors AMM. Aucune donnée n'est disponible pour le dasatinib dont le développement pédiatrique est en cours, il n'est donc pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent de nilotinib.

06.2 Compareurs non médicamenteux

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être proposée à tous les stades de la maladie en présence d'un donneur HLA identique. Cependant, depuis l'arrivée des ITK, elle ne constitue plus un comparateur cliniquement pertinent en phase chronique (cf. rubrique 05. Besoin médical).

► Conclusion

En 1^{ère} ligne de traitement par ITK, le comparateur cliniquement pertinent est l'imatinib.

En 2^{ème} ligne de traitement par ITK, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à TASIGNA disposant d'une AMM en pédiatrie.

¹⁵ Millot F. Place des inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique de l'enfant. Correspondances en Onco-Théranostic 2017 ; 91-3

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aux USA, la FDA a validé l'indication chez l'enfant de 1 an et plus dans la LMC Ph+, nouvellement diagnostiquée en phase chronique ou en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur par ITK.

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON <i>Si non pourquoi (date)</i>	Indication	OUI/NON <i>Si non pourquoi</i>	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Europe	Oui (15/11/2017)	AMM identique	Oui (UK, ALL, NL, BE, ESP, IT)	Périmètre de l'AMM (disponible uniquement à l'hôpital en Belgique)
Australie	Non	-	Non	-
Canada	Non	-	Non	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de la demande d'extension d'indication en pédiatrie reposent principalement sur les résultats d'une analyse intermédiaire en date du 1^{er} juin 2016 (après 12 cycles de traitement) de l'étude CAMN107A2203/DIALOG. Les objectifs de cette étude de phase II, non comparative, toujours en cours, sont d'étudier l'efficacité et la tolérance du nilotinib chez 58 enfants atteints de LMC Ph+ répartis dans 3 cohortes :

- o Cohorte 1 : LMC Ph+ en phase chronique, résistante ou intolérante à un traitement par imatinib ou dasatinib,
- o Cohorte 2 : LMC Ph+ en phase accélérée, résistante ou intolérante à un traitement par imatinib ou dasatinib (non validée par l'AMM, aucun patient inclus),
- o Cohorte 3 : LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée

En réponse à la demande de la HAS, en mars 2017, de disposer de données actualisées, le laboratoire a indiqué que les résultats d'une seconde analyse intermédiaire réalisée en date du 07 juillet 2017 (après les 24 premiers cycles de traitement) seront disponibles dans les 6 mois.

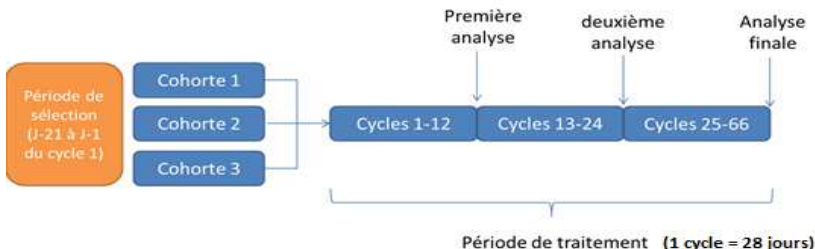
Le laboratoire a également fourni une étude de phase I (CAMN107A2120) ayant pour objectif d'étudier le profil pharmacocinétique du nilotinib chez des enfants atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) Ph+ en rechute/réfractaire ou de LMC Ph+ en phase chronique ou en phase accélérée. Cette étude ne sera pas détaillée en raison de son objectif et de l'absence de données de tolérance spécifiques au sous-groupe de patients ayant une LMC en phase chronique.

Par ailleurs, le laboratoire a proposé une mise en perspective entre les résultats de l'étude DIALOG et ceux de cohortes historiques, notamment chez des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée et traitées par imatinib¹⁶. La comparaison du nilotinib à ces données historiques ne permet pas une évaluation non biaisée de la quantité de l'effet. En conséquence, elle ne saurait être prise en compte par la Commission.

¹⁶ Millot F *et al.* Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. J Clin Oncol 2011; 29: 2827-32

08.1 Efficacité : étude CAMN107A2203/DIALOG

8.1.1 Méthode

Référence	Etude CAMN107A2203/DIALOG <i>A multicenter, open label, non-controlled Phase II study to evaluate the efficacy and safety of oral nilotinib in pediatric patients with newly diagnosed Ph+ chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CP) or with Ph+ CML in CP or accelerated phase (AP) resistant or intolerant to either imatinib or dasatinib.</i>
Type de l'étude	Etude de phase II, multicentrique, non comparative
Date et durée de l'étude	20 août 2013 – <i>en cours</i> Date de l'analyse intermédiaire : 1 ^{er} juin 2016 (première analyse). A cette date, tous les patients ont terminé les 12 premiers cycles de traitement de 28 jours ou ont arrêté le traitement à l'étude.
Objectifs de l'étude	Evaluer l'efficacité (objectif principal), la tolérance et la pharmacocinétique du nilotinib chez les enfants atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée et en phase chronique ou en phase accélérée* chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib ou au dasatinib.
Schéma de l'étude	L'efficacité et la tolérance du nilotinib ont été étudiées dans 3 cohortes d'enfants : ▪ <u>Cohorte 1</u> : LMC Ph+ en phase chronique, résistante ou intolérante à un traitement par imatinib ou dasatinib, ▪ <u>Cohorte 2</u> : LMC Ph+ en phase accélérée, résistante ou intolérante à un traitement par imatinib ou dasatinib (indication non validée par l'AMM, aucun patient inclus), ▪ <u>Cohorte 3</u> : LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.  Tous les patients devaient avoir un suivi à J30 après la dernière dose et tous les 6 mois jusqu'à la fin de l'étude.
Cadre et lieu de l'étude	36 centres dans 13 pays (dont 4 centres en France)
Principaux critères d'inclusion	▪ Enfants (garçons ou filles) de 1 à < 18 ans ▪ Indices de performance Karnofsky > 50% (pour enfants > 10 ans) et Lansky > 50 % (pour enfants < 10 ans) ▪ <u>Cohorte 1</u> : LMC Ph+ en phase chronique résistante ou intolérante à l'imatinib ou dasatinib. ▪ <u>LMC Ph+ en phase chronique</u> : < 15 % de blastes dans le sang périphérique et moelle osseuse, < 30 % de promyélocytes dans le sang périphérique et moelle osseuse, < 20 % de basophiles dans le sang périphérique, $\geq 100 \times 10^9/L$ plaquettes, pas d'envahissement extra-médullaire sauf splénomégalie ▪ <u>Patients LMC ph+ intolérants à imatinib/dasatinib</u> : développement de tout événement indésirable nécessitant l'arrêt de l'imatinib ou dasatinib ▪ <u>Patients LMC Ph+ résistants à imatinib/dasatinib</u> : rechute hématologique ou résistance primaire à l'imatinib ou dasatinib (augmentation du nombre de leucocytes ou plaquettes sous traitement), réponse cytogénétique ou moléculaire sous optimale, apparition de la phase accélérée ou crise blastique, réapparition de clones Ph+ dans la moelle si réponse cytogénétique préalable, augmentation >30 % des clones Ph+ dans la moelle ou sang périphérique, perte de réponse moléculaire

	▪ <u>Cohorte 3</u> : LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée en phase chronique : ▪ <u>LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée</u> : diagnostic de moins de 6 mois et confirmation cytogénétique du chromosome Ph+ sur moelle osseuse ▪ <u>LMC Ph+ en phase chronique</u> : cf définition ci-dessus
Principaux critères de non inclusion	▪ Mutation T315I du gène BCR-ABL ▪ Patients traités par plus d'un ITK ▪ Chimiothérapie myélosuppressive dans les 3 semaines précédant l'inclusion ▪ Imatinib dans les 5 jours et dasatinib dans les 3 jours précédant l'inclusion ▪ Facteurs de croissance hématopoïétique dans les 7 jours précédant l'inclusion ▪ Greffe de CSH de moins de 3 mois ou preuve de réaction du greffon contre l'hôte
Médicaments étudiés	Les patients des 3 cohortes recevaient le nilotinib à 230 mg/m ² deux fois par jour pendant 66 cycles de 28 jours
Critères de jugement principaux	<u>Cohorte 1</u> : Proportion de patients avec une réponse moléculaire majeure (RMM) au 6^{ème} cycle <i>La RMM est définie comme la réduction confirmée du taux de transcrit BCR-ABL ≥ 3,0 log par rapport à l'inclusion sur l'échelle internationale, ou un ratio BCR-ABL/gène contrôle ≤ 0,1% selon l'échelle internationale, mesuré par quantification PCR en temps réel.</i> <u>Cohorte 3</u> (co-critères) : ▪ Pourcentage de patients avec une réponse moléculaire majeure (RMM) entre la première administration et le 12^{ème} cycle ▪ Pourcentage de patients avec une réponse cytogénétique complète (RCyC) au 12^{ème} cycle. <i>La réponse cytogénétique est évaluée par l'analyse des cellules médullaires sur au moins 20 mitoses. La RCyC est définie par 0% de métaphases Ph+ c'est à dire qu'aucune cellule ne possède le chromosome de Philadelphie.</i>
Principaux critères de jugement secondaires (cf. ANNEXE 2)	<u>Cohorte 1</u> : ▪ Pourcentage cumulé de patients ayant obtenu une RMM au 6^{ème} cycle et à la date d'analyse ▪ Délai jusqu'à obtention de la RMM ▪ Durée de la RMM ▪ Proportion de patients en réponse cytogénétique complète (RCyC) à la date d'analyse ▪ Délai jusqu'à progression ▪ Survie globale ▪ Survie sans Evénement (SSE) <u>Cohorte 3</u> : ▪ Pourcentage cumulé de patients ayant obtenu une RMM au 6^{ème} cycle et à la date d'analyse ▪ Délai jusqu'à obtention de la RMM ▪ Durée de la RMM ▪ Proportion de patients en réponse cytogénétique complète (RCyC) à la date d'analyse ▪ Délai jusqu'à obtention de la RCyC ▪ Durée de la RCyC ▪ Proportion de patients avec une réponse hématologique complète (RHC) à la date d'analyse ▪ Délai d'obtention de la RHC ▪ Durée de la RHC ▪ Délai jusqu'à progression ▪ Survie globale ▪ Survie sans Evénement (SSE)
Taille de l'échantillon	Aucun calcul de la taille de l'échantillon n'a été réalisé. 50 patients devaient être recrutés (incluant au moins 15 patients dans chacune des cohortes 1 et 3)

Méthode d'analyse des résultats	Aucune hypothèse statistique n'a été testée. Les critères de jugement ont été analysés de manière descriptive pour chaque cohorte, y compris les co-critères de jugement principaux de la cohorte 3. Les analyses principales de l'efficacité ont été réalisées sur la population ITT et PP. Les analyses de tolérance ont été réalisées sur la population de tolérance Les taux de réponse avec les intervalles de confiance à 95 % associés ont été calculés pour chaque cohorte à l'aide de la méthode de Pearson-Clopper. Les taux de réponse sont présentés par groupe d'âge (<12 ans, ≥ 12 ans). Le délai jusqu'à la première réponse a été estimé à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les délais jusqu'à la progression de la maladie sous traitement, la SSE, la SG ont également été estimés à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier.
--	---

8.1.2 Résultats de l'analyse intermédiaire à la date du 1^{er} juin 2016

8.1.2.1 LMC Ph+ en phase chronique chez les patients résistants ou intolérants à un traitement par imatinib ou dasatinib (cohorte 1)

► Caractéristiques à l'inclusion (cf. Tableau 1)

Au total, 34 enfants ont été inclus dans la cohorte 1 et 33 ont reçu au moins une dose de nilotinib. Au 1^{er} juin 2016, 25 patients (75,8 %) étaient toujours en cours d'étude.

A l'inclusion, l'âge médian des enfants était de 13 ans et environ deux tiers d'entre eux étaient âgés de plus de 12 ans (21/33). La majorité des patients était des garçons (n = 21, 63,6 %).

Tous les patients avaient un diagnostic de LMC datant de plus de 6 mois de façon cohérente avec leur maladie en rechute ou réfractaire. La majorité des patients (n = 31, 93,4 %) a reçu un traitement antérieur par imatinib et seulement deux patients avaient reçu du dasatinib sans avoir reçu de l'imatinib. Les trois quart des enfants étaient uniquement résistants à l'imatinib (n = 25, 75,8%). Par ailleurs, trois enfants (9,1 %) étaient uniquement intolérants à l'imatinib et trois autres (9,1%) étaient à la fois résistants et intolérants à l'imatinib. Les deux enfants ayant reçu du dasatinib ont développé une résistance.

Tableau 1 : Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (cohorte 1 - étude CAMN107A2203/ DIALOG)

	Cohorte 1 (N=33)
Caractéristiques démographiques	
Age médian (min-max)	13,0 (2-17)
1 à <12 ans, n (%)	12 (36,4)
12 à <18 ans, n (%)	21 (63,6)
Féminin, n (%)	12 (36,4)
Masculin, n (%)	21 (63,6)
Caractéristiques cliniques	
Délai moyen depuis le diagnostic, jours	1 146,5
Délai ≥ 180 jours depuis diagnostic, n (%)	33 (100,0)
Statut cytogénétique – présence du Chromosome Ph+ dans les métaphases, n (%)	
>95% (pas de réponse cytogénétique, RCy)	4 (12,1)
>65%-95% (RCy minimale)	1 (3,0)
>35%-65% (RCy mineure)	1 (3,0)
>0%-35% (RCy partielle)	7 (21,2)
0% (RCy complète)	14 (42,4)
Donnée manquante	6 (18,2)

Statut moléculaire à l'inclusion – rapport BCR-ABL, n (%)	
≤ 0,0032%	1 (3,0)
> 0,0032 - ≤ 0,01%	1 (3,0)
> 0,01% - ≤ 0,1%	5 (15,2)
> 0,1% - ≤ 1%	10 (30,3)
> 1% - ≤ 10%	9 (27,3)
> 10% (aucune réponse moléculaire)	5 (15,2)
Transcrit atypique	1 (3,0)
Donnée manquante	1 (3,0)
Traitement antérieur, n (%)	
Hydroxyurée (ou hydroxycarbamide)	11 (33,3)
Cytarabine	3 (9,1)
Imatinib	31 (93,4)
Intolérance à l'imatinib	6 (18,2)
Résistance à l'imatinib	28 (84,8)
Dasatinib	2 (6,1)
Intolérance au dasatinib	0
Résistance au dasatinib	2 (6,1)

Pour l'interprétation des résultats d'efficacité décrits ci-après, il convient de souligner qu'à l'inclusion :

- 21 des 33 enfants (63,6 %) avaient une réponse cytogénétique majeure dont 14 (42,4 %) avaient une réponse cytogénétique complète et 7 (21,2 %) une réponse cytogénétique partielle ;
- 7 des 33 enfants (21,2 %) étaient en RMM. Parmi ceux-ci, 1 était uniquement intolérant à l'imatinib et 5 étaient considérés comme résistants à l'imatinib (dont 3 considérés en réponse sous-optimale et 1 à la fois résistant et intolérant à l'imatinib) ;
- un enfant avait un transcrit atypique (transcrit BCR-ABL produisant une protéine différente de la protéine p210 qui ne peut pas être évalué par test moléculaire).

► Critère de jugement principal : RMM à la visite du 6^{ème} cycle

A la visite du 6^{ème} cycle de traitement, 13 patients (39,4 %, IC_{95%} [22,9 ; 57,9]) avaient une réponse moléculaire majeure. Parmi ceux-ci, 7 patients ont obtenu la RMM alors que 6 étaient déjà en RMM à l'inclusion et ont maintenu cette réponse. A noter que le septième enfant qui était en RMM à l'inclusion a perdu la réponse au cours des 6 premiers cycles.

Pour information, parmi les 13 patients en RMM, 6 étaient âgés de moins de 12 ans (6/12 enfants < 12 ans) et 7 de 12 ans et plus (7/21 ≥ 12 ans).

► Critères de jugements secondaires

➤ Réponse moléculaire majeure (RMM) cumulée

Parmi les 33 patients la cohorte 1, le taux cumulé de patients ayant obtenu une RMM entre l'inclusion et le 6^{ème} cycle a été de 45,5 % (n = 15) et de 57,6 % (n = 19) entre l'inclusion et la date d'analyse (au 01/06/2016).

A cette date, le délai médian jusqu'à l'obtention de la RMM a été de 2,79 mois pour les 19 patients ayant obtenu une RMM. Cette donnée est à interpréter avec précaution puisque parmi ces 19 patients, 7 étaient déjà en RMM à l'inclusion et ont été inclus dans le calcul du délai moyen, ce qui conduit à minorer le délai d'obtention de la réponse.

A la date de la première analyse, la durée médiane de la RMM n'était pas calculable car les 19 patients étaient encore en RMM.

➤ Réponse cytogénétique Complète (RCyC) cumulée

A l'inclusion, 14 enfants sur les 33 avaient une réponse cytogénétique complète et l'ont conservé à la date d'analyse. Parmi les 19 autres enfants, 13 ont obtenu une RCyC entre l'inclusion et la date d'analyse. Ainsi, au total, entre l'inclusion et la date d'analyse, 27 enfants (81,8 %) ont été en RCyC.

➤ **Critères de jugements à long terme**

Compte tenu du faible recul (première analyse disponible après 12 cycles) et dans l'attente des résultats de l'analyse finale prévue après 66 cycles, les résultats sur les critères de jugement à long terme ne sont pas disponibles (délai médian jusqu'à progression, médiane de survie sans événement et de survie globale non estimables).

8.1.2.2 Patients avec LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée (cohorte 3)

► **Caractéristiques à l'inclusion (cf. Tableau 2)**

Dans la cohorte 3, 25 ont reçu au moins une dose de nilotinib. Au 1^{er} juin 2016, 19 patients (76 %) étaient toujours en cours d'étude.

A l'inclusion, l'âge médian était également de 13 ans, et les trois quart des enfants étaient âgés de plus de 12 ans (19/25). La moitié des enfants était des garçons (13/25).

De façon cohérente avec des patients nouvellement diagnostiqués, le délai moyen depuis le diagnostic était de 15,2 jours et aucun patient n'avait reçu antérieurement d'imatinib ou de dasatinib conformément aux critères d'inclusion. Il est à noter, que 52 % des patients (13/25) ont reçu de l'hydroxyurée avant de débiter leur traitement par nilotinib.

Tableau 2 : Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (cohorte 3 - étude CAMN107A2203/ DIALOG)

	Cohorte 3 (N=25)
Caractéristiques démographiques	
Age médian (min – max)	13,0 (10-16)
1 à <12 ans, n (%)	6 (24)
12 à <18 ans, n (%)	19 (76,0)
Féminin, n (%)	12 (48)
Masculin, n (%)	13 (52)
Caractéristiques cliniques	
Délai moyen depuis diagnostic, jours	15,2
Délai ≥ 30 jours depuis diagnostic, n (%)	1 (4,0)
Statut cytogénétique – présence du Chromosome Ph+ dans les métaphases, n (%)	
>95% (pas de réponse cytogénétique, RCy)	21 (84,0)
>65%-95% (RCy minimale)	3 (12,0)
>35%-65% (RCy mineure)	0
>0%-35% (RCy partielle)	1 (4,0)
0% (RCy complète)	0
Statut moléculaire à l'inclusion – rapport BCR-ABL, n (%)	
> 10% (aucune réponse moléculaire)	25 (100)
Traitement antérieur	
Hydroxyurée (ou hydroxycarbamide)	13 (52,0)
Imatinib	0
Dasatinib	0

A l'inclusion, la majorité des patients n'était pas en réponse cytogénétique (21/25, 84,0 %) et 1 seul patient avait une réponse cytogénétique partielle. Enfin, aucun patient n'avait une réponse moléculaire.

► **Co-critères de jugement principaux**

- Le pourcentage cumulé de patients ayant obtenu une réponse moléculaire majeure (RMM) durant les 12 premiers cycles a été de 64,0 %, IC_{95%} [42,5 ; 82,0] soit 16 patients sur 25 ;
- Le pourcentage de patients en réponse cytogénétique complète (RCyC) au cycle 12 a été de 64,0 %, IC_{95%} [42,5 ; 82,0] soit 16 patients sur 25.

Par ailleurs, parmi les 16 patients en RCyC, 14 étaient également en RMM.

► Critères de jugements secondaires

➤ Réponse moléculaire majeure (RMM)

Entre le 12^{ème} cycle de traitement et la date d'analyse, 1 patient supplémentaire a obtenu une RMM, ramenant le pourcentage cumulé de patients ayant eu une RMM depuis l'inclusion à 68 % (17/25). Pour information, le pourcentage cumulé de patients ayant eu une réponse moléculaire majeure (RMM) durant les 6 premiers cycles a été de 52,0 % (13/25) (IC_{95%} [31,3 ; 72,2]).

Au 12^{ème} cycle, 15 des 25 patients (60%) avaient un taux de transcrits BCR-ABL < 0,1 % (RMM).

A la date de l'analyse intermédiaire, le délai médian jusqu'à l'obtention de la RMM a été de 5,55 mois pour les 17 patients ayant obtenu une RMM.

La durée médiane de la RMM n'était pas calculable car à cette date les 16 patients étaient toujours en RMM.

➤ Réponse cytogénétique Complète (RCyC)

Le pourcentage de patients en RCyC entre l'inclusion et la date d'analyse a été de 84,0 % (IC_{95%} [63,9 ; 95,5]) soit 21 patients.

Pour ces 21 patients, le délai médian d'obtention était de 5,55 mois.

Parmi ceux-ci, la durée moyenne de la RCyC n'était pas calculable car 20 patients étaient encore en RCyC à la date de l'analyse intermédiaire.

➤ Réponse hématologique complète (RHC)

Parmi les 25 patients de la cohorte 3, 23 (92,0 %) ont obtenu une réponse hématologique complète à la date de l'analyse intermédiaire. Le délai médian d'obtention de la réponse a été de 1,0 mois et la durée de cette réponse n'était pas calculable car aucun patient n'a présenté une perte confirmée de la RHC à la date de gel de base des données.

➤ Critères de jugements à long terme

Compte tenu du faible recul (première analyse intermédiaire après 12 cycles de traitement) et dans l'attente des résultats de l'analyse finale prévue après 66 cycles, les résultats sur les critères de jugement à long terme ne sont pas disponibles (délai médian jusqu'à progression, médiane de survie sans événement et de survie globale non estimables).

08.2 Tolérance

Peu de données sont disponibles sur la sécurité d'emploi du TASIGNA en pédiatrie. Celles-ci reposent principalement sur les données à très court terme des cohortes 1 et 3 de l'étude CAMN107A2203/DIALOG après 12 cycles de traitement.

8.2.1 Données issues de l'étude CAMN107A2203/DIALOG

Les données de tolérance de l'étude DIALOG portent sur 33 patients de la cohorte 1 et 25 patients de la cohorte 3 (cf. Tableau 3).

A la date de l'analyse intermédiaire (après 12 cycles de traitement), l'exposition médiane au traitement par nilotinib a été respectivement de 15,1 mois et 13,4 mois dans les cohortes 1 et 3.

Tableau 3 : Principales données de tolérance du nilotinib issues de l'étude CAMN107A2203/DIALOG (cohortes 1 et 3)

	LMC Ph+ en phase chronique résistants ou intolérants à l'imatinib ou au dasatinib (Cohorte 1) N = 33	LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée (Cohorte 3) N = 25
Evénements indésirables (EI)		
Patient avec au moins un EI, N (%)	33 (100)	25 (100)
Patients avec au moins un EI de grade 3-4, N (%)	15 (45,5)	16 (64,0)
EI les plus fréquents (>20 %), (%)	Hyperbilirubinémie (48,5) Céphalée (39,4) Fièvre (36,4) Infection respiratoire haute (27,3) Augmentation ALAT (24,2) Augmentation des ASAT (21,2) Nausée (21,2)	Hyperbilirubinémie (56,0) Céphalée (56,0) Rash (44,0) Augmentation des ALAT (36,0) Thrombocytopénie (32,0) Fièvre (28,0) Douleur abdominale (28,0) Augmentation des ASAT (28,0) Nausée (28,0) Vomissement (28,0) Infection respiratoire haute (24,0) Asthénie (24,0) Rhinopharyngite (20,0)
Evénements indésirables graves (EIG)		
Patients avec au moins un EIG, N (%)	6 (18,2)	2 (8,0)
EIG les plus fréquents (> 5 %), (%)	Gastroentérite (6,1) Fièvre (6,1)	-
Evénements indésirables liés au traitement (EIL)		
Patients avec au moins un EIL, N (%)	28 (84,8)	22 (88,0)
Patients avec au moins un EIL de grade 3-4, N (%)	12 (36,4)	16 (64,0)
EIL les plus fréquents (>20 %), (%)	Hyperbilirubinémie (48,5) Céphalée (24,2) Augmentation ALAT (21,2) Augmentation ASAT (21,2)	Hyperbilirubinémie (56,0) Augmentation des ASAT (36,0) Céphalée (32,0) Augmentation des ASAT (28,0) Rash (24,0) Nausée (20,0)
Patients avec au moins un EIGL, N (%)	1 (3,0) – Déficience en hormone de croissance	2 (8,0) – Diarrhée, douleur abdominale, rash, prolongation du QT, hyperbilirubinémie
Anomalies hématologiques		
Patients avec anomalies hématologiques par rapport à l'inclusion, N (%)	26 (78,8)	25 (100)
Patients avec anomalies hématologique de grade 3-4 par rapport à l'inclusion, N (%)	5 (12,0)	9 (36,0)
Anomalies hématologiques les plus fréquentes par rapport à l'inclusion (> 30 %), (%)	Leucopénie (36,4) Anémie (33,3) Neutropénie (30,3) Lymphopénie (30,3)	Thrombocytopénie (88,0) Leucopénie (68,0) Neutropénie (48,0) Lymphopénie (36,0) Anémie (32,0)
Autres		
Patients ayant arrêté le traitement, N (%)	8 (24,2)	6 (25)
Patients ayant arrêté le traitement suite à un EI, N (%)	5 (15,2)	4 (16,0)
Patients avec au moins un EI ayant nécessité un ajustement de dose ou une interruption du traitement, N (%)	19 (57,6)	17 (68,0)

El ayant nécessité un ajustement de dose ou une interruption du traitement (>10 %), (%)	Hyperbilirubinémie (24,3 %) Rash (12,1 %)	Hyperbilirubinémie (44,0) Augmentation ALAT (16,0) Augmentation ASAT (12,0)
El d'intérêts particuliers (>10 %), N (%)	Hyperbilirubinémie et augmentation des transaminases : 17 (51,5) Rash : 15 (45,5) Prolongation de l'espace QT : 4 (12,1)	Hyperbilirubinémie et augmentation des transaminases : 14 (56,0) Rash : 14 (56,0) Prolongation de l'espace QT : 3 (12,0)

8.2.2 Données issues du RCP

Le RCP mentionne à la rubrique « 4.8 Effets Indésirables » que « la sécurité du nilotinib chez les patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans) atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique (n = 69) a été étudiée dans deux études (voir rubrique 5.1 du RCP). Chez les patients pédiatriques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés étaient généralement comparables à ceux observés chez les adultes, à l'exception des anomalies biologiques incluant une hyperbilirubinémie (grade 3/4 : 13 %) et une élévation des transaminases (ASAT de grade 3/4 ; 1,4 %, ALAT de grade 3/4 ; 8,7 %) qui ont été rapportées à une fréquence plus élevée que chez les patients adultes. Les taux de bilirubine et de transaminases hépatiques doivent être contrôlés au cours du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4). »

Pour information, chez l'adulte, les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents (≥ 1/10) rapportés dans les essais cliniques menés dans le LMC Ph+ et mentionnés dans le RCP sont (selon la classification par systèmes d'organes) :

- Affection du système nerveux (céphalées)
- Troubles du métabolisme et de la nutrition (nausées, constipation, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales supérieures)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané (éruption, prurit, alopecie)
- Affections musculo-squelettiques et systémiques (myalgies)
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (fatigue)

De même, les anomalies de grade 3-4 les plus fréquentes (> 10 %) retrouvés chez l'adulte et mentionnées dans le RCP sont :

- Paramètres hématologiques (neutropénie, thrombopénie, anémie)
- Paramètres biochimiques (élévation des taux de lipase, hypophosphatémie, élévation de la bilirubine totale, élévation de la glycémie).

Concernant le risque plus élevé d'hépatotoxicité dans la population pédiatrique, le paragraphe « 4.4 Mise en garde et précautions d'emploi » précise que « la fonction hépatique (taux de bilirubine et de transaminases hépatiques) doit être surveillée tous les mois ou lorsque cela est cliniquement justifié. Les élévations de la bilirubine et des transaminases hépatiques doivent être traitées par une interruption temporaire du nilotinib, une réduction de la dose et/ou un arrêt du nilotinib (voir rubrique 4.2 du RCP). Les effets à long terme d'un traitement prolongé par le nilotinib chez l'enfant et l'adolescent ne sont pas connus. »

8.2.3 Données issues du PGR

Les risques importants identifiés ou potentiels ainsi que les informations manquantes relatifs à l'indication de la LMC Ph+ et intégrés dans la version 19.1 du 28 avril 2017 du PGR des spécialités TASIGNA sont les suivants :

- Risques importants identifiés :
 - Prolongation de l'espace QT
 - Myelosuppression
 - Evènements cardiovasculaires
 - Saignements importants
 - Infections graves

- Augmentations des transaminases et de la bilirubine sériques
 - Pancréatites et augmentations de la lipase et de l'amylase sériques
 - Rétention hydrique
 - Augmentation de la glycémie et de la cholestérolémie
 - Utilisation chez les patients avec insuffisance hépatique
 - Interaction avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, les inducteurs puissants du CYP3A4, les substrats du CYP3A4
 - Interaction avec la nourriture
- Risques importants potentiels :
 - Mort subite
 - Insuffisance cardiaque
 - Lésions hépatiques induites
 - Toxicité sur la reproduction / grossesse
 - Tumeur maligne cutanée
 - Interaction avec inhibiteurs de P-gp
 - Interaction avec les médicaments éliminés par le CYP2C8, CYP2C9 et CYP2D6, avec les substrats de l'UGT1A et les transporteurs P-gp et OTC1
 - Interaction avec les médicaments qui prolongent l'espace QT
 - Informations manquantes importantes :
 - Population pédiatrique
 - Utilisation chez les patients avec insuffisance rénale
 - Patients avec maladie cardiaque importante ou non contrôlée
 - Risque de résistance (dans la phase de rémission sans traitement RST)

8.2.4 Données issues des PSUR

Pour les spécialités TASIGNA 150 mg et 200 mg déjà commercialisées pour le traitement de l'adulte, le laboratoire a fourni le dernier PSUR disponible couvrant la période comprise entre le 1^{er} février 2016 et le 31 janvier 2017. Au cours de cette période, deux alertes ont été analysées et ajoutées au « Core Data Sheet » (CDS) :

- le risque de réactivation d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et,
- les douleurs musculo-squelettiques liées à l'arrêt de traitement du nilotinib pour les patients en rémission sans traitement.

Enfin, un risque potentiel de syndrome d'encéphalopathie a également été investigué mais la relation causale n'a pas été confirmée.

Les données dans la population pédiatrique traitée pour une LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée ou après échec/intolérance à l'imatinib ont été particulièrement analysées. Elles proviennent principalement des deux essais cliniques menés dans la population pédiatrique ainsi que des données de pharmacovigilance, de la littérature et de déclaration spontanées issues de l'utilisation hors AMM du nilotinib.

Au cours de cette période, 47 cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 25 ont été considérés comme graves et dont seulement 10 sont issus des essais cliniques. Ces cas ont été intégrés dans le PGR et repris dans le RCP.

La dernière mise à jour du CDS durant la période de ce PSUR a concerné l'inclusion des données pédiatrique en vue de son extension d'indication.

08.3 Qualité de vie

Aucune donnée concernant la qualité de vie des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique traités par TASIGNA n'a été recueillie dans l'étude CAMN107A2203/DIALOG.

08.4 Données d'utilisation

Aucune donnée d'utilisation du nilotinib chez les enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique n'a été fournie par le laboratoire.

08.5 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication des spécialités TASIGNA (nilotinib) à la posologie de 230 mg/m² deux fois par jour chez les patients pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique repose sur les résultats intermédiaires (après 12 cycles de traitement) d'une étude de phase II non comparative (étude CAMN107A2203/DIALOG), toujours en cours, qui a pour objectif principal d'étudier l'efficacité du nilotinib en termes de réponses moléculaires et cytogénétique.

Les données disponibles portent sur 33 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib et sur 25 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

Les patients ayant reçu le nilotinib en 2^{ème} ligne de traitement (résistants ou intolérants à l'imatinib ou au dasatinib) étaient en majorité des garçons (63,6 %) et avaient un âge médian de 13 ans (min-max : 2-17). Concernant les traitements antérieurs, 31 avaient reçu de l'imatinib (25 étaient résistants, 3 étaient intolérants, 3 étaient résistants et intolérants) et 2 patients avaient reçu du dasatinib (intolérants). A l'inclusion, le délai moyen depuis le diagnostic était de 1 146 jours, 21,2 % (7/33) des patients étaient en réponse moléculaire majeure (RMM), 42,4 % (14/33) en RCyC et 21,2 % (7/33) en RCy partielle. Le pourcentage de patients en réponse moléculaire majeure (RMM, ratio BCR-ABL/gène contrôle < 0,1 %) à la visite du 6^{ème} cycle de traitement (critère principal de jugement) a été de 39,4 %, IC_{95%} [22,9 ; 57,9] correspondant à 13 patients (sur 33) dont 6 étaient déjà en RMM à l'inclusion et ont maintenu cette réponse. En effet, parmi les 7 patients en RMM à l'inclusion, 1 était uniquement intolérant à l'imatinib et 5 étaient considérés comme résistants à l'imatinib.

Dans la cohorte constituée de 25 enfants nouvellement diagnostiqués avec un âge médian de 13 ans (min-max : 10-16), les résultats sur les deux co-critères de jugement principaux ont montré que 16 patients sur 25 (64,0 %, IC_{95%} [42,5 ; 82,0]) ont atteint un niveau de RMM entre le 1^{er} et le 12^{ème} cycle de traitement et que 16 enfants (64,0 %, IC_{95%} [42,5 ; 82,0]) ont été en RCyC (correspondant à 0 % de Chromosome Ph+ dans les métaphases) au 12^{ème} cycle.

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 événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été une atteinte hépatique (hyperbilirubinémie, augmentation des transaminases), des céphalées et des nausées. Des rashes et un allongement de l'espace QT ont également été mis en évidence en tant qu'EI d'intérêts particuliers. De plus, 78,8 % et 100 % des patients des cohortes 1 et 3 ont développé ou aggravé une cytopénie. Enfin, 62,0 % (36/58) des patients ont dû avoir une diminution de dose ou une interruption temporaire de traitement et 15,5 % (9/58) ont arrêté définitivement le traitement à l'étude en raison d'événements indésirables dont 5 en raison d'EI hépatiques. 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.

Discussion

Chez les patients pédiatriques atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique, résistants ou intolérants à une première ligne de traitement par imatinib, les données montrent un pourcentage de réponse moléculaire majeure de 39,4 % (13 sur 33) dans une étude de phase II non comparative (DIALOG). Cependant, l'activité intrinsèque du nilotinib sur l'induction d'une rémission ne peut correctement être évaluée en raison de l'inclusion de patients déjà en RMM (6 étaient déjà

en RMM à l'inclusion et ont maintenu cette réponse). En l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance à long terme, l'impact de TASIGNA sur la mortalité n'est pas démontré. Malgré ces incertitudes, la Commission considère que TASIGNA pourrait apporter une réponse au besoin de santé identifié en pédiatrie en 2^{ème} ligne de traitement par ITK après résistance ou intolérance à l'imatinib.

En l'absence de donnée comparative directe par rapport au traitement de référence de 1^{ère} ligne disposant d'une AMM, l'imatinib, l'intérêt de TASIGNA ne peut être établi chez les enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

08.6 Programme d'études

Dans le cadre d'une étude d'efficacité post-autorisation (PAES) demandée par l'EMA, le laboratoire doit soumettre les résultats finaux de l'étude de phase II CAMN107A2203 évaluant l'efficacité du nilotinib chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée ou résistants/intolérants à l'imatinib/dasatinib.

Aucune autre étude n'est en cours ou à venir selon le laboratoire.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En raison de la rareté de la maladie dans la population pédiatrique, les recommandations internationales se concentrent principalement sur la prise en charge des patients adultes atteints de LMC^{9,10,11}. Un groupe d'experts a cependant proposé des recommandations spécifiques à la pédiatrie en s'inspirant de la prise en charge de l'adulte⁴.

La prise en charge thérapeutique repose sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL dont l'introduction dans la stratégie thérapeutique a considérablement amélioré le pronostic des patients atteints de LMC.

Dans l'attente de la confirmation du diagnostic, l'hydroxyurée éventuellement associée à une leucophérèse peut être utilisée afin de diminuer la leucocytose souvent importante chez l'enfant.

Dès le diagnostic, il convient d'instaurer un traitement par imatinib, un ITK de 1^{ère} génération disposant d'une AMM. La réponse au traitement est évaluée à différentes étapes clés de la prise en charge selon des critères d'efficacité cytogénétiques et moléculaires (Cf. Annexe 1).

En cas de non réponse ou de réponse sous optimale à l'imatinib, les recommandations proposent d'effectuer une recherche de mutation, une recherche de donneur HLA compatible et d'instaurer un traitement par ITK de 2^{nde} génération (2G), le nilotinib (TASIGNA) jusqu'alors utilisé hors AMM ou le dasatinib (SPRYCEL), utilisé hors AMM en pédiatrie.

En raison de l'efficacité de l'imatinib, le recours en phase chronique à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le seul traitement curatif de la LMC, a été relégué à certaines situations (en présence d'une mutation T315I, après échec d'au moins 2 ITK, ou en cas de réponse optimale à un ITK 2G et en présence d'un donneur compatible).

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique résistants ou intolérants à l'imatinib :

TASIGNA est le traitement des patients pédiatriques atteint d'une LMC Ph+ en phase chronique, en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.

Traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée :

Compte tenu :

- de l'absence de comparaison directe versus imatinib, le traitement de référence en 1^{ère} ligne,

- des données limitées issues d'une étude non comparative sur la réponse cytogénétique et moléculaire et du manque de recul sur la tolérance au-delà de 12 mois,
- la Commission considère que la place de TASIGNA vis-à-vis de l'imatinib, le traitement de référence en 1^{ère} ligne disposant d'une AMM depuis le début des années 2000, n'est pas établie. Par conséquent, en l'état actuel des données, 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.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 LMC Ph+ en phase chronique après résistance ou intolérance à l'imatinib

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- TASIGNA (nilotinib) est un traitement spécifique de la LMC à chromosome Philadelphie positive, en phase chronique, à visée curative.
- Au regard des données disponibles à court terme issues d'une cohorte de l'étude de phase II DIALOG, le rapport efficacité/effets indésirables de TASIGNA est moyen dans l'attente de résultats montrant un bénéfice clinique à long terme et compte tenu du recul de tolérance limité à 12 mois dans le cadre d'une utilisation au long court.
- Il n'existe pas d'alternative disposant d'une AMM en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.
- Il s'agit d'un traitement de deuxième intention chez les enfants ayant une LMC Ph+ en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement par imatinib (cf. paragraphe 09 Place dans la stratégie).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- o de la gravité de la maladie,
 - o de sa très faible incidence chez l'enfant : entre 0,7 et 1,2 cas pour 1 000 000 d'enfants par an et une sous-population résistante ou intolérante à l'imatinib représentant moins de un cinquième de celle-ci,
 - o du besoin médical non couvert en 2^{ème} ligne et de la réponse que pourrait apporter TASIGNA bien que les données disponibles soient préliminaires,
 - o de l'absence d'impact démontré sur la mortalité à la date de la première analyse intermédiaire,
 - o et de l'absence de donnée sur la qualité de vie et l'organisation des soins,
- TASIGNA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités TASIGNA 50 mg, 150 mg et 200 mg est important chez les patients pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique, résistants ou intolérants à l'imatinib.

10.1.2 LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une pathologie grave qui engage le pronostic vital.

- TASIGNA est un traitement spécifique de la LMC à chromosome Philadelphie positive, en phase chronique, à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de TASIGNA dans la LMC Ph+ en phase chronique est mal établi en l'état actuel des données disponibles (cf. Résumé Discussion).
- Il existe une alternative médicamenteuse, l'imatinib, qui dispose d'une AMM en pédiatrie dans le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- TASIGNA n'a pas de place chez les patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée faute de comparaison directe au traitement de référence, l'imatinib (cf. Place dans la stratégie thérapeutique).

► **Intérêt de santé publique :**

Compte tenu :

- o de la gravité de la maladie,
- o de sa très faible incidence chez l'enfant : entre 0,7 et 1,2 cas pour 1 000 000 d'enfants par an
- o du besoin médical couvert en 1^{ère} ligne,
- o de l'absence de réponse au besoin médical faute de donnée comparative au traitement de référence ainsi que de l'absence d'impact démontré sur la mortalité,
- o et de l'absence de donnée sur la qualité de vie et l'organisation des soins,

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités TASIGNA 50 mg, 150 mg et 200 mg est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 LMC Ph+ en phase chronique après résistance ou intolérance à l'imatinib

Prenant en compte :

- les données d'efficacité disponibles issues d'une cohorte de 33 patients qui montrent l'efficacité du nilotinib sur la réponse moléculaire majeure à court terme (critère principal évalué à 6 mois),
- le recul limité sur l'efficacité et la tolérance (1^{ère} analyse intermédiaire réalisée après 12 cycles),
- le besoin médical non couvert chez les patients pédiatriques ayant une LMC Ph+ résistants ou intolérants au traitement de référence, l'imatinib,

la Commission considère que TASIGNA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement des patients pédiatriques atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique, résistants ou intolérants à l'imatinib.

10.2.2 LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée

Sans objet

010.3 Population cible

10.3.1 LMC Ph+ en phase chronique après résistance ou intolérance à l'imatinib

Compte tenu de l'absence de place de TASIGNA dans la LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée en phase chronique chez l'enfant, la population cible de TASIGNA est représentée par les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib.

Compte tenu de la rareté de cette maladie en pédiatrie, la quantification précise de cette population est délicate.

En l'absence de données de la littérature sur la prévalence de la LMC Ph+ en phase chronique en France, la population cible est estimée à partir de données d'incidence.

Chez l'enfant, l'incidence annuelle de la LMC Ph+ est estimée entre 0,7 et 1,2 nouveaux cas/1 000 000 personnes⁴ et environ 10 % des LMC pédiatriques sont diagnostiquées en phase accélérée ou en phase aiguë⁸.

Après extrapolation à la population française de moins de 18 ans¹⁷, le nombre d'enfants nouvellement diagnostiqués en phase chronique de LMC Ph+ est estimé entre 10 et 16 nouveaux patients par an.

Sachant qu'environ 20% des enfants arrêtent l'imatinib en raison d'une résistance ou d'intolérance¹⁶, la population cible incidente de TASIGNA est estimée entre 2 et 4 nouveaux patients par an.

10.3.2 LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée

Sans objet

¹⁷ La population pédiatrique française est estimée à 14 790 915. INSEE - Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2018, France.

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

► **Conditionnements :**

La Commission regrette que cette extension d'indication ne soit pas associée à la mise à disposition d'une forme galénique adaptée à la pédiatrie. En effet, pour les enfants (et les adultes) ne pouvant pas avaler les gélules, il est préconisé dans le RCP de disperser le contenu de chaque gélule dans une cuillère à café de compote de pomme (en raison d'une administration à jeun). Ceci peut conduire à des manipulations délicates, à réaliser deux fois par jour et au long cours.

Par ailleurs, les conditionnements en boîte de 28 gélules ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► **LMC Ph+ en phase chronique après résistance ou intolérance à l'imatinib :**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « traitement des patients pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique, résistants ou intolérants à l'imatinib » et aux posologies de l'AMM.

► **LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée :**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « traitement des patients pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée » et aux posologies de l'AMM.

Annexe 1 : Critères de réponse au traitement par ITK selon les recommandations modifiées de l'European LeukemiaNet^{3,10}

Etapes	Réponse optimale	Réponse sous-optimale	Echec	Mises en gardes
1^{ère} ligne de traitement par imatinib				
Baseline	NA	NA	NA	ACC/Ph+
3 mois	RHC ou BCR-ABL1 < 10 %	Pas de RCy ou BCR-ABL1 > 10 %	Moins que RHC	NA
6 mois	Au moins RCyP	Moins que RCyP	Pas de RCy	NA
12 mois	RCyC	RCyP	Moins que RCyP	Moins que RMM
18 mois	RMM	Moins que RMM	Moins de RCyC	NA
A tout moment	RMM stable ou en augmentation	Perte de RMM ou Mutations sensibles à l'imatinib	Perte de RHC ou Perte de RCyC ou Mutations peu sensibles à l'imatinib ou ACC/Ph+	Augmentation du taux de transcrits ≥ 0,05 % ou ACC/Ph-
2nd ligne de traitement (échec de l'imatinib)				
Baseline	NA	NA	NA	ACC/Ph+ ou Mutations
3 mois	RHC ou Au moins RCyP	RCy mineure	Pas de RCy ou Nouvelles mutations	RCy minimale
6 mois	RCyC	RCyP	RCy minimale ou Nouvelle mutations	RCy mineure
12 mois	RMM	Moins que RMM	Moins que RCyP	NA

ACC : Anomalies cytogénétiques clonales dans les cellules à chromosome Philadelphie positive (PH+) ou négative (Ph-) ; NA : Non applicable ; RCy : Réponse cytogénétique (RCyC : RCy complète, RCyP : RCy partielle) ; RH : réponse hématologique (RHC : RH complète) ; RMM : Réponse moléculaire majeure.

NB : La définition et les modalités de mesure des critères de réponse au traitement de l'étude CAMN107A2203 (source : Dossier de transparence soumis par l'industriel) sont décrites en Annexe 2 (tableau ci-dessous).

Annexe 2 : Définition des critères de jugement de l'étude CAMN107A2203

Variable	Définition
Réponse moléculaire majeure	Réduction confirmée du taux de transcrit BCR-ABL $\geq 3,0$ log par rapport à l'inclusion sur l'échelle internationale, ou un ratio BCR-ABL/gène contrôle $\leq 0,1\%$ selon l'échelle internationale, mesuré quantification PCR en temps réel.
Durée de la réponse moléculaire majeure	Durée entre la date de la première réponse moléculaire majeure (MMR) et la date de perte confirmée de la MMR, c'est-à-dire : 1). la perte confirmée de la MMR ou 2). le décès lié à la LMC ou la progression de la LMC vers la phase accélérée ou la phase de crise blastique sous le traitement d'étude, quel que soit l'événement survenant le premier. La durée de la MMR était censurée à la date de la dernière PCR (avant la date de <i>cut-off</i> des données) pour les patients qui ne présentaient aucun des événements précités.
Réponse moléculaire complète	Transcrit BCR-ABL indétectable.
Réponse hématologique complète	Présence pendant au moins 4 semaines (c'est-à-dire pendant au moins 2 visites séparées de 4 semaines, sans visite intermédiaire montrant l'absence de réponse hématologique complète), des critères suivants : • Nombre de leucocytes $< 10 \times 10^9$ L, • Nombre de plaquettes $< 450 \times 10^9$ L, • $< 5\%$ de basophiles, • Absence de blastes et de promyélocytes dans le sang périphérique, • Myélocytes + métamyélocytes $< 5\%$ dans le sang périphérique, • Absence d'atteinte extra médullaire (y compris de la rate/foie).
Durée de la réponse hématologique complète	Durée entre la date de la première réponse hématologique complète (CHR) et la date de perte confirmée de la CHR, c'est-à-dire : 1). la perte confirmée de la CHR ou 2). le décès lié à la LMC ou la progression de la LMC vers la phase accélérée ou la phase de crise blastique sous le traitement d'étude, quel que soit l'événement survenant le premier. La durée de la CHR était censurée à la date de la dernière évaluation de la réponse sous traitement (avant la date de <i>cut-off</i> des données) pour les patients qui ne présentaient aucun des événements précités.
Réponse cytogénétique	La réponse cytogénétique est évaluée par l'analyse des cellules médullaires sur au moins 20 mitoses. La réponse cytogénétique est définie comme suit : • Réponse cytogénétique complète (CCyR) : 0% de métaphases Ph+ (aucune cellule ne possède le chromosome de Philadelphie) • Réponse cytogénétique partielle (PCyR) : 1 à 35% de métaphases Ph+ • Réponse cytogénétique majeure (MCyR) : 0 à 35% de métaphases Ph+ (incluant les réponses complètes et partielles) • Réponse cytogénétique mineure (mCyR) : ≥ 35 à 65% de métaphases Ph+ • Réponse cytogénétique minimale : > 65 à 95% de métaphases Ph+ • Aucune réponse cytogénétique : > 95 à 100% de métaphases Ph+
Durée de la réponse cytogénétique complète (CCyR) ou de la réponse cytogénétique majeure (MCyR)	Durée entre la date de la première CCyR (ou MCyR) et la date de perte confirmée de la MMR, c'est-à-dire : 1). la perte confirmée de la CCyR (ou MCyR) ou 2). le décès lié à la LMC ou la progression de la LMC vers la phase accélérée ou la phase de crise blastique sous le traitement d'étude, quel que soit l'événement survenant le premier. Pour les patients qui ne présentaient aucun des événements précités, la durée de la CCyR (ou MCyR) était censurée à la date de la dernière évaluation cytogénétique ou de la dernière PCR indiquant une MMR.
Progression de la maladie	1. décès lié à la LMC : Tout décès considéré comme étant lié à la LMC durant la période de traitement

Variable	Définition
	ou de suivi (pour la tolérance ou la survie), c'est-à-dire : si la principale cause du décès dans le cahier d'observation du cas (CRF : <i>case report form</i>) était l'« indication de l'étude » selon l'investigateur ou si le décès était survenu suite à une progression documentée de la LMC vers la phase chronique ou la phase de crise blastique (incluant les arrêts de traitements liés à la « progression de la maladie » dans le CRF) et que la cause du décès était rapportée comme « inconnue » ou n'était pas rapportée par l'investigateur. 2. progression de la LMC vers la phase chronique ou la phase de crise blastique : La progression vers la phase accélérée est définie par l'un des critères suivants : • ≥ 15 à $< 30\%$ de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse, • $> 30\%$ de blastes + promyélocytes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse, • $\geq 20\%$ basophiles dans le sang périphérique, • Thrombocytopénie ($< 100 \times 10^9/L$) non liée au traitement. La progression vers la phase de crise blastique est définie par l'un des critères suivants : • $> 30\%$ de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse, • Apparition d'un envahissement extramédullaire autre qu'une splénomégalie démontrée par biopsie. En cas d'atteinte d'un des critères définissant la phase accélérée ou la phase de crise blastique au cours des 4 premières semaines de l'étude, le patient n'était pas considéré comme présentant une progression vers la phase accélérée/crise blastique sauf s'il arrêtait le traitement d'étude en raison de la progression ou si le médecin traitant considérait que l'effet thérapeutique était non satisfaisant au cours des 8 premières semaines.
Durée jusqu'à la progression de la maladie	Durée entre la date de la première administration du traitement et la date du premier événement définissant la progression vers la phase accélérée ou la crise blastique (pour les patients avec une LMC en phase chronique) ou vers la phase de crise blastique (pour les patients avec une LMC en phase accélérée) ou le décès lié à la LMC sous traitement, quel que soit l'événement survenant le premier.
Splénomégalie progressive	Rate progressivement étendue sous la marge intercostale gauche et possiblement dans le quadrant inférieur gauche ou le bassin, et/ou qui a franchi la ligne médiane de l'abdomen. Cette évaluation est faite par l'investigateur en tenant compte de l'âge du patient et de la progression au cours du temps.
Leucocytose progressive	Augmentation continue du nombre de leucocytes supérieure à $> 10 \times 10^9 / L$ ou évaluée par l'investigateur en tenant compte de l'âge du patient et de la progression au cours du temps.
Survie globale (OS : <i>overall survival</i>)	Durée entre la date de la première administration du traitement et la date du décès quelle que soit la cause, à tout moment durant l'étude, incluant les périodes de suivi pour la tolérance et la survie après l'arrêt du traitement. Pour les patients n'ayant présenté aucun événement à ou avant la date de <i>cut-off</i>, la durée de la survie était censurée : - à la date de leur dernière évaluation pour les patients toujours sous traitement ou, - à la date du dernier contact connu pour les patients ayant arrêté le traitement.
Survie sans événement (EFS : <i>event-free survival</i>)	Durée entre la date de la première administration du traitement et la date de la première survenue de l'un des événements suivants : perte de CHR, perte de MCyR, progression de la LMC vers la phase accélérée/crise blastique (pour les patients avec une LMC en phase chronique) ou vers la crise blastique (pour les patients avec une LMC en phase accélérée) ou le décès quelle que soit la cause. Pour les patients n'ayant présenté aucun événement à la date de <i>cut-off</i> , la durée de la survie était censurée à la date de leur dernière évaluation au cours de l'étude.