

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 mars 2019

Date d'examen par la Commission : 20 février 2019

dasatinib**SPRYCEL 10 mg/mL, poudre pour suspension buvable**

B/1 (CIP : 34009 301 602 6 8)

SPRYCEL 20 mg, comprimé pelliculé

Boite de 60 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée (CIP : 34009 377 637 9 0)

Flacon de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34 009 377 635 6 1)

SPRYCEL 50 mg, comprimé pelliculé

Boite de 60 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée (CIP : 34009 377 641 6 2)

Flacon de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34 009 377 638 5 1)

SPRYCEL 70 mg, comprimé pelliculé

Boite de 60 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée (CIP : 34009 377 644 5 2)

Flacon de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34 009 377 642 2 3)

SPRYCEL 100 mg, comprimé pelliculé

Boite de 30 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée (CIP : 34009 391 595 8 4)

Flacon de 30 comprimés pelliculés (CIP : 34009 391 594 1 6)

SPRYCEL 140 mg, comprimé pelliculé

Boite de 30 comprimés pelliculés en plaquette thermoformée (CIP : 34009 494 617 4 5)

Flacon de 30 comprimés pelliculés (CIP : 34009 494 616 8 4)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	L01XE06 (inhibiteur de protéine tyrosine kinase)
Motifs de l'examen	Inscription d'une nouvelle présentation sous forme de poudre pour suspension buvable à 10 mg/mL Extension d'indication pour les comprimés à 20, 50, 70, 100 et 140 mg
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« SPRYCEL est indiqué chez les patients pédiatriques atteints de : LMC Ph+ en phase chronique (LMC Ph+ PC) nouvellement diagnostiquée ou LMC Ph+ PC en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<p><u>Dans le traitement des patients pédiatriques atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positive (Ph+), le SMR est :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>important</u> : en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib ; - <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale : en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
ASMR	<p><u>Traitement des patients pédiatriques atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique résistants ou intolérants à l'imatinib</u> Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données d'efficacité disponibles issues d'une cohorte de 29 patients qui montrent l'efficacité du dasatinib sur la réponse cytogénétique majeure (critère de jugement principal) avec un suivi médian d'environ 5 ans, - le besoin médical partiellement couvert chez les patients pédiatriques ayant une LMC Ph+ résistants ou intolérants au traitement de référence, l'imatinib, <p>la Commission considère que, comme TASIGNA (nilotinib), SPRYCEL 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.</p> <p><u>Traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée</u> Sans objet</p>
ISP	SPRYCEL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique résistants ou intolérants à l'imatinib (2^{ème} ligne) :</u> SPRYCEL (dasatinib), sous forme de comprimé ou de poudre pour suspension buvable, représente une alternative au TASIGNA (nilotinib), en gélule, dans le traitement au long cours des patients pédiatriques atteint d'une LMC Ph+ en phase chronique, en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.</p> <p>La durée optimale de traitement par dasatinib en pédiatrie n'a pas été étudiée ; en effet, en cas d'obtention d'une réponse moléculaire profonde pendant le traitement, le maintien de l'efficacité après arrêt du traitement n'est pas évalué.</p> <p>La Commission rappelle que la poudre pour suspension buvable et les comprimés pelliculés n'ont pas la même bioéquivalence. En cas de passage d'une forme à l'autre (switch), les recommandations relatives à la posologie doivent être strictement suivies.</p> <p><u>Traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée (1^{ère} ligne) :</u> Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de comparaison directe versus imatinib, le traitement de référence en 1^{ère} ligne disposant d'une AMM depuis le début des années 2000, - des données limitées issues d'une étude non comparative sur la réponse cytogénétique et moléculaire et en l'absence de donnée de tolérance à long terme, <p>la Commission considère que la place de SPRYCEL (dasatinib) vis-à-vis de l'imatinib, n'est pas établie. Par conséquent, en l'état actuel des données, au même titre que TASIGNA (nilotinib), SPRYCEL (dasatinib) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p><u>Comprimés pelliculés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none">- Dates initiales (procédure centralisée) :<ul style="list-style-type: none">- 20 mg, 50 mg et 70 mg : 20/11/2006- 100 mg : 09/01/2009- 80 mg et 140 mg : 30/09/2010- Extension d'indication pédiatrique (objet du présent avis) : 02/07/2018 <p><u>Poudre pour suspension buvable (10 mg/ml)</u> : Date initiale (procédure centralisée) : 02/07/2018</p> <p>Plan de Gestion des Risques : Etude de pharmacocinétique chez des sujets pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC traités par dasatinib comprimé (60 mg/m²) passant à la suspension buvable à 90 mg/m² durant 1 ou 2 semaines pendant lesquelles les échantillons de pharmacocinétiques seront collectés. Il s'agit d'une sous étude de l'étude pivot CA180226.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I 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.</p>
Classification ATC	<p>L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE06 dasatinib</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de SPRYCEL (dasatinib) en comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg et 140 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités « chez les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique (LMC Ph+ PC) nouvellement diagnostiquée ou LMC Ph+ PC en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib. »

A cette occasion, le laboratoire souhaite mettre à disposition une nouvelle présentation de SPRYCEL sous forme de poudre pour suspension buvable à 10 mg/mL. Cette nouvelle présentation n'est pas bioéquivalente aux comprimés, et ne dispose d'une AMM qu'en pédiatrie dans les indications faisant l'objet du présent avis.

Le laboratoire ne sollicite l'inscription au remboursement des comprimés dosés à 80 mg.

Pour rappel, les spécialités SPRYCEL, comprimés, sont déjà indiquées depuis 2006 dans le traitement des patients adultes atteints de :

- LMC (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée (AMM du 06/12/2010). Cette indication n'est pas remboursable car le laboratoire a retiré sa demande de remboursement en date du 26/01/2012 suite au projet d'avis de la Commission¹ ;

¹ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/sprycel_18012012_retrait_ct10141.pdf

- LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib (AMM du 20/11/2006),
- Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur (AMM du 20/11/2006).

Dans son avis de renouvellement d'inscription en date du 17/10/2018, la Commission a considéré que le service médical rendu par SPRYCEL restait important dans ses indications (hors indication non remboursable en première ligne).

Le dasatinib inhibe l'activité de la kinase BCR-ABL, des kinases de la famille SRC, d'un certain nombre d'autres kinases oncogènes sélectives dont le c-KIT, des récepteurs de l'éphrine (EPH), et du récepteur β du PDGF. Dasatinib est un inhibiteur puissant de la kinase BCR-ABL agissant à des concentrations sub-nanomolaires de 0,6-0,8 nM. Il se lie aussi bien à la forme active qu'à la forme inactive de l'enzyme BCR-ABL.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

SPRYCEL, comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg et 140 mg

« SPRYCEL est indiqué chez des patients adultes atteints de :

- Leucémie myéloïde chronique (LMC) à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
- LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate.
- Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur. »

SPRYCEL, comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg et 140 mg et poudre pour suspension buvable²

« **SPRYCEL est indiqué chez les patients pédiatriques atteints de :**

- **LMC Ph+ en phase chronique (LMC Ph+ PC) nouvellement diagnostiquée ou LMC Ph+ PC en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib. »**

04 POSOLOGIE

La posologie est établie en fonction du poids (Tableau 1). Le dasatinib est administré par voie orale une fois par jour sous la forme de SPRYCEL poudre pour solution buvable ou comprimés pelliculés (voir le Résumé des caractéristiques de SPRYCEL comprimés pelliculés). La dose doit être recalculée tous les 3 mois en fonction des changements de poids corporel, ou plus souvent si nécessaire. Le comprimé n'est pas recommandé pour les patients pesant moins de 10 kg ; la poudre pour suspension buvable doit être utilisée chez ces patients. Une augmentation ou une réduction de la posologie sont recommandées selon la réponse et la tolérance individuelle des patients. Il n'existe aucune expérience du traitement par SPRYCEL chez les enfants âgés de moins de 1 an.

SPRYCEL comprimés pelliculés et SPRYCEL poudre pour suspension buvable n'ont pas la même bioéquivalence. Les patients pouvant avaler des comprimés et souhaitant passer de SPRYCEL poudre pour suspension buvable à SPRYCEL comprimés pelliculés, ou les patients ne pouvant

² Comme indiqué dans le RCP, la posologie d'administration de la poudre pour suspension buvable chez les patients adultes atteints de LMC en phase accélérée, myéloïde ou lymphoïde blastique (phase avancée) ou LAL Ph+ n'a pas été déterminée.

pas avaler des comprimés et souhaitant passer à la suspension buvable, peuvent le faire, sous réserve que les recommandations relatives à la posologie soient suivies.

La posologie quotidienne initiale de SPRYCEL, poudre pour suspension buvable recommandée chez les patients pédiatriques et chez les adultes ne pouvant pas avaler de comprimés, et de SPRYCEL comprimé, est indiquée dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 1 : Posologie de SPRYCEL poudre pour suspension buvable pour les patients atteints de LMC Ph+ PC (suspension de 10 mg/mL après reconstitution)

Poids corporel (kg)	Dose quotidienne, mL (mg)
de 5 à moins de 10 kg	4 mL (40 mg)
de 10 à moins de 20 kg	6 mL (60 mg)
de 20 à moins de 30 kg	9 mL (90 mg)
de 30 à moins de 45 kg	10,5 mL (105 mg)
au moins 45 kg	12 mL (120 mg)

Tableau 2 : Posologie de SPRYCEL comprimés pour les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ PC

Poids corporel (kg) ^a	Dose quotidienne (mg)
de 10 à moins de 20 kg	40 mg
de 20 à moins de 30 kg	60 mg
de 30 à moins de 45 kg	70 mg
au-dessus de 45 kg	100 mg

^a le comprimé n'est pas recommandé pour les patients de moins de 10 kg ; la poudre pour suspension buvable doit être utilisée chez ces patients.

Durée du traitement

Dans les études cliniques, le traitement par SPRYCEL chez les patients adultes et pédiatriques était poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. L'effet de l'arrêt du traitement sur l'issue de la maladie à long-terme après obtention d'une réponse moléculaire ou cytogénétique [incluant une réponse cytogénétique complète (RCyC), une réponse moléculaire majeure (RMM) et une RM4.5] n'a pas été étudié.

Pour atteindre la posologie recommandée, SPRYCEL est disponible en comprimés pelliculés de 20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg et 140 mg et en poudre pour suspension buvable (suspension de 10 mg/ml après reconstitution). Une augmentation ou une réduction de dose est recommandée en fonction de la réponse et de la tolérance au traitement. »

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^{3,4}.

La LMC est une maladie rare avec une incidence chez l'adulte estimée entre 1 et 1,5 cas pour 100 000 personnes par an⁴. 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

³ Société Française d'Hématologie. La leucémie myéloïde chronique. Information Patient. Disponible en ligne : http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/Leucemie_myeloide_chronique2.pdf

⁴ Orphanet. Leucémie myéloïde chronique. Disponible en ligne : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=521

1 000 000 d'enfants par an⁵. Tout comme chez l'adulte, l'incidence augmente avec l'âge et touche préférentiellement les garçons (sexe 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^{6,7}. En effet, les taux de leucocytes sont plus élevés chez l'enfant et la maladie est caractérisée par un syndrome tumoral plus marqué que chez l'adulte⁸. 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'adulte⁹.

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^{10,11,12}. Un groupe d'experts a proposé des recommandations spécifiques à la pédiatrie en s'inspirant de la prise en charge de l'adulte⁵.

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 pédiatrie¹³ et ne sont pas encore intégrés dans les algorithmes de prise en charge.

Dès le diagnostic¹⁴, tous les enfants sont donc traités par imatinib (GLIVEC) en 1^{ère} intention. Il s'agit du traitement de référence. 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).

⁵ 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

⁶ Krumbholz M. *et al.* Genomic BCR-ABL1 breakpoints in pediatric chronic myeloid leukemia. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2012; 51: 1045-53

⁷ Hijjiya N. *et al.* Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood* 2016; 127: 392-9

⁸ Hijjiya N. *et al.* Chronic myeloid leukemia in children, *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 107-19.

⁹ Millot F. *et al.* Clinical and biological features at diagnosis in 40 children with chronic myeloid leukemia. *Pediatrics* 2005 ; 116 : 140

¹⁰ NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Chronic myeloid leukemia. Version 4.2018.

¹¹ Hochhaus A. *et al.* Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2017; 28: 41-51

¹² Baccarani M. *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013; 122: 872-84

¹³ 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

¹⁴ 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

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 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 rapportés¹⁵.

A noter que TASIGNA (nilotinib) dispose également d'une AMM en 1^{ère} ligne de traitement mais a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette ligne de traitement, considérant notamment l'absence de donnée comparative versus imatinib (avis de la CT du 18 avril 2018).

Environ 20% des enfants arrêtent l'imatinib en raison d'une mauvaise réponse (résistance ou intolérance)¹⁶. En cas d'intolérance nécessitant l'arrêt du traitement, de non réponse ou de réponse sous optimale, TASIGNA (nilotinib), un ITK de 2^{nde} génération, dispose d'une AMM depuis le 15/11/2017 et a obtenu un SMR important et ASMR IV (avis du 18 avril 2018 de la CT)¹⁷.

Enfin, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être envisagée en phase chronique en 2^{ème} ligne de traitement 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 identifié¹⁸.

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 1^{ère} ligne de traitement). En 2^{ème} ligne, en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib, le besoin médical est considéré comme partiellement couvert depuis l'AMM et l'évaluation récente de TASIGNA par la CT (AMM : 15/11/2017 et avis du 18 avril 2018). Il existe un besoin à disposer de traitements plus efficaces et/ou mieux tolérés que ceux déjà disponibles.

¹⁵ Millot F. *et al.* Growth deterioration in children treated with imatinib for chronic myeloid leukaemia. *European J Cancer* 2014; 50: 3206-11

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

¹⁷ Avis de la Commission de la Transparence relatif à TASIGNA (dasatinib) en date du 18/04/2018

¹⁸ 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

06 COMPARATEURS 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'imatinib⁵.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
GLIVEC (imatinib) comprimé à 100 et 400 mg <i>Novartis Pharma et ses génériques</i>	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 (extension d'indication)	Important	L'ASMR de niveau I est confirmée dans les situations couvertes par cette extension d'indication de GLIVEC	Oui
			17/10/2018 (renouvellement d'inscription)	Important	Non applicable	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Bien que disposant d'une AMM depuis le 15/11/2017 dans « le traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée », TASIGNA (nilotinib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où la Commission de la Transparence, dans son avis du 18/04/2018, a considéré que le SMR est insuffisant en phase chronique nouvellement diagnostiquée pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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.

► **En cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib (2^{ème} ligne) :** un autre inhibiteur des tyrosines kinases (ITK), le nilotinib (TASIGNA) dispose d'une AMM.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
TASIGNA (nilotinib) gélule à 50, 150 ou 200 mg <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive (Ph+) en phase chronique résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib	18/04/2018	Important	<u>ASMR IV</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	Oui
			17/10/2018	Important	Non applicable	Oui

06.2 Comparateurs 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, le comparateur cliniquement pertinent est l'imatinib.

En 2^{ème} ligne de traitement, à la date de réalisation de l'étude, il n'existait pas de comparateur disposant d'une AMM. Depuis l'obtention de l'AMM pédiatrique le 15/11/2017 et de son évaluation par la Commission (18/04/2018), le comparateur cliniquement pertinent est le nilotinib. Compte tenu d'un développement concomitant, on ne dispose pas de comparaison directe entre le nilotinib et le dasatinib.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire a fourni les informations suivantes dans son dossier concernant la prise en charge à l'étranger :

► SPRYCEL 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg et 140 mg, comprimés pelliculé

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Évaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
Allemagne	Oui	-
Angleterre	Oui	-
Autriche	-	-
Finlande	En cours	-
Pays Bas	En cours	-
Suède	En cours	-
Belgique	En cours	-
Danemark	-	-
Espagne	-	-
Italie	En cours	-
Luxembourg	Oui	-
Norvège	Oui	-
Portugal	En cours	-
Suisse	-	-

► SPRYCEL 10 mg/mL, poudre pour suspension buvable

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Évaluation en cours	Périmètres (indications) et conditions particulières
Allemagne	En cours	-
Autres pays de l'UE	-	-

08 RAPPEL DES PRINCIPALES PRECEDENTES EVALUATIONS CHEZ L'ADULTE

Date de l'avis (inscription)	14/03/2007 SPRYCEL 20 mg, 50 mg et 70 mg
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - SPRYCEL est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate. - SPRYCEL est également indiqué chez l'adulte dans le traitement de la LAL Ph+ et de la LMC en phase blastique lymphoïde en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur
SMR	Important
ASMR	<p>Dans la LMC en phase chronique, après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure incluant imatinib, SPRYCEL apporte une ASMR de niveau II (importante) par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle.</p> <p>Dans la LMC en phase accélérée ou blastique après résistance ou intolérance à l'imatinib et dans la leucémie aiguë lymphoblastique Ph+ après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure, SPRYCEL apporte une ASMR de niveau I (majeure) par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle.</p>
Date de l'avis (Renouvellement de l'inscription)	17/10/2018 SPRYCEL 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg et 140 mg
Indications	<p>SPRYCEL est indiqué chez des patients adultes atteints de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - LMC (Ph+) en phase chronique nouvellement diagnostiquée - LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate - LAL et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.
SMR	<p>Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPRYCEL reste important dans les indications de l'AMM suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate - Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de LMC en phase blastique lymphoïde Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur. <p>L'indication en première ligne de traitement des patients atteints de LMC à Chromosome Philadelphie (Ph+) en phase chronique (LMC nouvellement diagnostiquée) a fait l'objet d'un projet d'avis rendu par la commission de la Transparence le 18/01/2012, dans lequel elle a conclu à un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. Le laboratoire a retiré sa demande de remboursement en date du 26/01/2012, par conséquent, cette indication en première ligne n'est pas remboursable.</p>
ASMR	Non applicable

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de SPRYCEL repose sur l'étude en cours CA180226 multicentrique de phase II, non comparative, multi-cohorte ayant évalué l'efficacité et la tolérance du dasatinib chez 113 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique répartis dans 2 cohortes :

- cohorte 1 (N=29) : LMC Ph+ PC, résistante ou intolérante à l'imatinib (2^{ème} ligne),
- cohorte 3 (N=84) : LMC Ph+ PC nouvellement diagnostiquée (1^{ère} ligne)

A noter l'existence d'une cohorte 2 dans une indication différente de celles retenues par l'AMM

Le laboratoire a également déposé l'étude CA180018 multicentrique de phase I, non comparative, multi-cohortes, de recherche de dose chez 17 patients atteints de LMC Ph+ PC. Cette étude ne sera pas détaillée en raison de son objectif.

09.1 Efficacité : étude CA180226¹⁹

9.1.1 Méthode

Référence	A phase II study of dasatinib in children and adolescents with newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia or with Ph+ leukemias resistant or intolerant to imatinib
Type d'étude	<p>Etude de phase II, multicentrique, non comparative, multi-cohortes</p> <p>Figure 1 : Schéma de l'étude CA180226</p> <pre> graph LR A["Inclusion de patients <18 ans (N=130)"] --> B["Cohorte 1 (N=29) LMC-Ph+ PC résistante ou intolérante à l'imatinib"] A --> C["Cohorte 2 (N=17) LMC-PA ou LMC-PB résistante ou intolérante à l'imatinib. LAL réfractaire ou en rechute après utilisation d'imatinib."] A --> D["Cohorte 3 (N=84) LMC Ph+ PC nouvellement diagnostiquée"] B --> E["Patients traités avec la forme comprimé (60mg/m²)"] C --> F["Patients traités avec la forme comprimé (80mg/m²)"] D --> G["Cohorte 3a (N=51) Patients traités avec la forme comprimé"] D --> H["Cohorte 3b (N=33) Patients traités avec la forme PPSB*"] </pre> <p>*PPSB = Poudre pour suspension buvable</p> <p>Les patients étaient traités jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Les patients ayant arrêté le traitement ont été suivis tous les ans, jusqu'à 5 ans après l'arrêt du traitement.</p>
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du dasatinib dans le traitement de la LMC Ph+ PC chez l'enfant et l'adolescent. A noter que chaque cohorte avait ses objectifs propres.
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : cohorte 1 : 18/03/2009 ; cohorte 3a (comprimé) : 19/02/2010 et cohorte 3b (suspension buvable) : 28/02/2013</p> <p>Date d'extraction de base pour l'analyse principale : 04/11/2016 (avec au moins 24 mois de suivi).</p> <p>L'étude s'est déroulée dans 80 centres répartis dans 18 pays dont 4 centres en France (7% des patients de l'étude, N=10).</p>
Objectifs de l'étude	<p>Objectifs principaux : Chaque cohorte de l'étude avait son propre objectif principal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cohorte 1 [LMC Ph+ PC résistante ou intolérante à l'imatinib] : estimer le pourcentage de réponse cytogénétique majeure (RCyM). • Cohorte 2 : LMC-PA (phase accélérée) ou LMC-PB (phase blastique) résistante ou

¹⁹ Gore L, Kearns PR, Martino ML et al. Dasatinib in Pediatric Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Results From a Phase II Trial J Clin Oncol. 2018 ; 36:1330-38

	<p>intolérante à l'imatinib, LAL réfractaire ou en rechute après utilisation d'imatinib. Cette cohorte a été fermée pour manque d'efficacité (non validée par l'AMM).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cohorte 3 [LMC Ph+ PC nouvellement diagnostiquée] : estimer le pourcentage de réponse cytogénétique complète (RCyC) (en cours). <p><u>Objectifs secondaires au sein de chaque cohorte (cohortes 1 et 3) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du dasatinib ; • Estimer des critères additionnels d'efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - Délai d'obtention et durée de la RCyM ; - Délai d'obtention et durée de la réponse hématologique complète (RHC) ; - Survie sans progression (SSP), survie sans maladie (SSM) et survie globale (SG) ; - Pourcentage de RCyM, de RCyC, de RHC et de réponse moléculaire (RMM, RM4, RMC) évaluée par PCR ; - Décrire le spectre des mutations BCR-ABL à l'initiation du traitement, en cours et à progression, à échec ou à la fin du traitement, et explorer le rôle des mutations comme facteurs prédictifs de réponse. <p><u>Objectifs exploratoires au sein de chaque cohorte (cohortes 1 et 3) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Décrire la croissance, le développement et la constitution minérale de l'os ; - Evaluer la pharmacocinétique (PK) du dasatinib après administration de dasatinib PPSB dans la cohorte 3b ; - Evaluer les propriétés gustatives du dasatinib PPSB dans la population d'intérêt.
<p>Critères d'inclusion (cohortes 1 et 3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Espérance de vie d'au moins 12 semaines ; - Niveau de performance (sur les échelles de Lansky ou de Karnofsky) d'au moins 50 ; - Niveau de cellules blastiques dans le sang périphérique et la moelle osseuse < 15% ; - Niveau de basophiles dans le sang périphérique < 20% ; - Niveau de cellules blastiques + promyélocytes < 30% dans le sang périphérique et la moelle osseuse ; - Niveau de plaquettes/L $\geq 100 \times 10^9$ (sauf en cas de thrombopénie secondaire à un traitement récent) ; - Pas d'atteinte extra médullaire à l'exception de la rate et/ou du foie ; - Chromosome Ph+ (avec translocation 9:22) confirmé par examen cytogénétique de la moelle osseuse. <p><u>Principaux critères d'inclusion spécifiques à la cohorte 1 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Intolérance à l'imatinib</u> définie par l'apparition d'une toxicité de grade ≥ 3, au moins considérée comme possiblement due à l'imatinib et qui a conduit à l'arrêt du traitement par imatinib ; - <u>Résistance à l'imatinib</u> ; - Impossibilité d'atteindre une RCyC à une dose quotidienne d'imatinib $\geq 260 \text{ mg/m}^2$; - Augmentation absolue $\geq 30\%$ du pourcentage de métaphases du chromosome de Philadelphie, confirmée aux semaines 2 et 4, après une réponse cytogénétique majeure à une dose quotidienne d'imatinib $\geq 260 \text{ mg/m}^2$.
<p>Principaux critères de non-inclusion (cohortes 1 et 3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Statut sexuel et reproductif</u> : femmes en âge de procréer ne souhaitant pas ou dans l'incapacité d'utiliser une méthode contraceptive ; femmes enceintes ou allaitantes ; ou hommes sexuellement actifs n'ayant pas recours à un moyen de contraception. - <u>Relatif à la maladie ciblée</u> : sujets pour lesquels une thérapie potentiellement curative, y compris une transplantation de cellules souches hématopoïétiques est disponible au moment de l'évaluation à l'inclusion ; les sujets ayant une atteinte isolée du système nerveux central (SNC) ; maladie extra-médullaire isolée (moins de 5% de cellules blastiques dans la moelle osseuse). - <u>Historique médical et maladies concomitantes</u> : toute affection médicale grave incontrôlée qui gênerait le sujet dans la prise du traitement prévu au protocole ; <ul style="list-style-type: none"> - Traitements précédents: thérapie antérieure par dasatinib ; prise de tout médicament expérimental ou anticancéreux dans les 14 jours précédant le début du traitement ; si nécessaire pour le contrôle des cellules blastiques périphériques ou des globules blancs, la 6-mercaptopurine ou la 6-thioguanine pouvaient être arrêtées 2 jours avant le début du traitement et des corticoïdes ou de l'hydroxyurée pouvaient être données au cours de la période juste avant le début du traitement et pendant le premier mois de l'étude. Ces agents devaient être arrêtés (ou réduits dans le cas des corticoïdes) le plus rapidement possible. - Traitements concomitants: médicaments ayant un risque connu d'entraîner une augmentation de l'intervalle QT ; inhibant irréversiblement la fonction plaquettaire, ou anticoagulants. - <u>Autres critères d'exclusion</u> : prisonniers et personnes incarcérées contre leur volonté ou sujets obligatoirement détenus pour le traitement d'une maladie psychiatrique ou physique (ex : maladie infectieuse). <p><u>Critères de non-inclusion spécifiques à la cohorte 3</u> : précédents de chimiothérapie, d'immunothérapie, de radiothérapie pour la LMC, à l'exception de l'hydroxyurée.</p>

<p>Traitement étudié</p>	<p>Cohorte 1 (LMC Ph+ PC résistante ou intolérante à l'imatinib) : dasatinib sous forme de comprimés pelliculés (à 5 mg, 20 mg et 50 mg) administrés à une posologie de 60 mg/m²/jour (avec une dose maximale de 100 mg/j).</p> <p>Cohorte 3 (LMC Ph+ PC nouvellement diagnostiquée) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Cohorte 3a (comprimé) :</u> dasatinib sous forme de comprimés pelliculés (à 5 mg, 20 mg et 50 mg) administrés à une posologie de 60 mg/m²/jour (avec une dose maximale de 100 mg/j) ; - <u>Cohorte 3b (poudre pour suspension buvable) :</u> dasatinib sous forme de poudre pour suspension buvable, formant une suspension reconstituée à une concentration de 10 mg/mL administrée à une posologie de 72 mg/m²/jour (avec une dose maximale de 120 mg/j). <p><i>A noter qu'après 12 mois, les patients de la cohorte 3b pouvaient prendre le dasatinib sous forme de comprimés s'ils le souhaitaient. De même, les sujets des cohortes 1 et 3a ayant reçu des comprimés pouvaient changer pour la suspension buvable. Les comprimés pouvaient être dissous dans du jus de fruits pour permettre l'administration aux jeunes enfants.</i></p>
<p>Critères de jugement principaux</p>	<p>Cohorte 1 (LMC Ph+ PC résistante ou intolérante à l'imatinib) : Pourcentage de réponse cytogénétique majeure (RCyM) définie comme le pourcentage de réponse cytogénétique complète (métaphases Ph+ égal à 0 % dans au moins 20 métaphases dans la moelle osseuse, c'est-à-dire qu'aucune cellule ne possède le chromosome Philadelphie) ou partielle (métaphases Ph+ variant de 1 à 35 % dans au moins 20 métaphases de la moelle osseuse).</p> <p>Cohorte 3 (LMC Ph+ PC nouvellement diagnostiquée) : Pourcentage de réponse cytogénétique complète (RCyC) définie par un pourcentage de métaphases Ph+ égal à 0 % pour au moins 20 métaphases dans la moelle osseuse.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Au sein de chaque cohorte 1 et 3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de RCyC (pour la cohorte 1) - Pourcentage de RCyM (pour la cohorte 3) - Pourcentage de réponse moléculaire majeure (RMM), évaluée par PCR, défini par une réduction du ratio BCR-ABL : ABL ≥ 3 log par rapport à l'inclusion - Pourcentage de réponse hématologique complète (RHC) défini comme la présence pendant au moins 4 semaines des critères suivants : nombre de leucocytes < 10 000/mm³, nombre de plaquette < 450 000/mm³, < 5% de basophiles, absence de blastes et de promyélocytes dans le sang périphérique, < 5% de myélocytes + métamyélocytes dans le sang périphérique, absence d'atteinte extra médullaire - Survie sans progression (SSP), définie comme le temps entre la première dose de dasatinib jusqu'à la première progression ou le décès documenté - Survie sans maladie (SSM), définie comme le temps entre la première RCyC jusqu'à la première progression ou le décès documenté - Survie globale (SG), définie comme le temps entre la première dose de dasatinib jusqu'au décès documenté - Description du spectre des mutations BCR-ABL au début, en cours et à progression, à échec ou à la fin du traitement, et étude du rôle des mutations comme facteurs prédictifs de réponse - Evaluation de la sécurité d'emploi et de la tolérance du dasatinib.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Pour la cohorte 1 :</u> le calcul du nombre de sujets a été estimé afin d'obtenir une supériorité statistiquement significative sur le pourcentage de RCyM, par rapport à une valeur cible définie à 30% (pourcentage de RCyM considérée dans le protocole comme présentant un intérêt clinique). En supposant un pourcentage de RCyM de 60%, 25 patients traités permettaient d'obtenir une puissance de 84% avec un risque d'erreur unilatéral de type I de 2,5% pour rejeter l'hypothèse nulle d'un pourcentage de RCyM de 30%. Le médicament était considéré comme ayant un intérêt clinique si 13 ou plus des sujets répondaient parmi 25. - <u>Pour la cohorte 3 :</u> le calcul du nombre de sujets a été estimé afin d'obtenir une supériorité statistiquement significative sur le pourcentage de RCyC, par rapport à une valeur cible définie à 55% (pourcentage de RCyC considérée dans le protocole comme présentant un intérêt clinique). En supposant un pourcentage de RCyM de 75%, 50 patients traités pour la cohorte 3a permettraient d'obtenir une puissance de 83% avec un risque d'erreur unilatéral de type I de 2,5% pour rejeter l'hypothèse nulle d'un pourcentage de RCyC de 55%. Le médicament était considéré comme ayant un intérêt clinique si 35 ou plus des sujets répondaient parmi 50. <p><i>A noter que le nombre de sujets nécessaires pour la cohorte 3b a été calculé uniquement pour les analyses de pharmacocinétiques. Ce calcul est détaillé dans le rapport d'étude.</i></p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Populations d'analyse : toutes les analyses ont été réalisées par cohorte sur l'ensemble des patients traités. Pour la cohorte 3, les analyses ont été réalisées sur la cohorte entière, puis sur chacune des sous-cohortes 3a (comprimés) et 3b (suspension buvable).</p> <p>Méthode d'analyse statistique pour le critère principal : Le pourcentage de RCyM pour la cohorte 1 et le pourcentage de RCyC pour la cohorte 3 ont été calculés à partir du nombre de patients traités obtenant une réponse RCyM (cohorte 1) ou RCyC</p>

(cohorte 3) au cours du traitement divisé par le nombre total de patients traités. Ce pourcentage a été estimé tous les 3 mois et à la fin du suivi, avec leur IC₉₅, calculés à partir de la méthode de Clopper-Pearson.

Méthode d'analyse statistique pour les critères secondaires :

Les réponses

Les pourcentages de réponses (RCyC pour la cohorte 1, RCyM pour la cohorte 3 et RHC pour les cohortes 1 et 3) ont été calculés à partir du nombre de patients traités obtenant une des réponses d'intérêt au cours du traitement, divisé par le nombre total de patients traités. Ces pourcentages ont été estimés tous les 3 mois et à la fin du suivi, avec leur IC₉₅, calculés à partir de la méthode de Clopper-Pearson.

SSP, SSM et SG

Pour chaque cohorte, toutes les analyses temps-dépendant (survie, survie dans progression, durée de réponse, etc) ont été réalisées à partir de la méthode de Kaplan-Meier. Ainsi, les médianes et leurs IC₉₅, respectifs à chaque critère analysé, étaient issus de l'estimation de Kaplan-Meier et de la méthode de Brookmeyer et Crowley.

Pour l'analyse de la SSP et de la SSM, les patients décédés sans une date de progression documentée ont été considérés comme ayant progressé à la date de décès documentée. Les patients qui n'ont pas progressé ou ne sont pas décédés à leur dernière évaluation clinique ont été censurés à cette date.

Tolérance

Description du nombre et du pourcentage de patients ayant présenté des EI et des EIG (codage MedDRA version 19.0), des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou à l'interruption temporaire du traitement, et des anomalies biologiques, ainsi que les patients décédés.

9.1.2 Résultats (cf. Annexe)

A la date de l'analyse principale (04/11/2016), le suivi médian a été de 62,4 mois pour la cohorte 1 et de 54,3 mois pour la cohorte 3. Les résultats sont décrits ci-après par cohorte.

9.1.2.1 Cohorte 1 : LMC Ph+ PC résistante ou intolérante à l'imatinib

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

Au total, 29 enfants ont été inclus dans la cohorte 1. A l'inclusion, l'âge médian des enfants était de 13,8 ans (min-max : 1,4 ; 20,1 ans) et plus de la moitié des enfants étaient âgés de plus de 12 ans (19/29). La moitié des enfants était des filles (16/29). Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par imatinib et étaient majoritairement résistants à l'imatinib (25/29).

Tableau 1 : Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion

	Cohorte 1 : LMC Ph+ PC résistante ou intolérante à l'imatinib (comprimés) N = 29
Caractéristiques démographiques, n (%)	
Age médian (Min ; Max)	13,77 (1,4 ; 20,1)
< 2 ans	1 (3,4)
≥ 2 à < 7 ans	3 (10,3)
≥ 7 à < 12 ans	6 (20,7)
≥ 12 à < 18 ans	17 (58,6)
≥ 18 ans ²⁰	2 (6,9)
Féminin	16 (55,2)
Masculin	13 (44,8)
Caractéristiques cliniques	
Temps séparant le diagnostic initial de leucémie et la date de première administration	
Médiane (mois), (min ; max)	27,66 (3,0 ; 33,9)

²⁰ Après un amendement, la limite d'âge a été baissée de 21 à 18 ans.

Traitements antérieurs (hors imatinib) : nombre de sujets (%) ayant préalablement reçu :	
- une greffe de cellules souches	1 (3,4)
- une radiothérapie	0
- un traitement par interféron	4 (13,8)
- de l'hydroxyurée ou de l'anagrélide	14 (48,3)
- une chimiothérapie	3 (10,3)
Raison ayant conduit à l'arrêt du traitement par imatinib	
- résistance	25
- intolérance	2
- indéterminé	2

► Critère de jugement principal : réponse cytogénétique majeure (RCyM)

Au cours du suivi médian de 62,4 mois, le pourcentage de RCyM a été de 89,7% (26/29) IC_{95%} [72,6 ; 97,8].

► Critères de jugements secondaires

➤ Critères de réponse

Au cours du suivi médian de 62,4 mois :

- le pourcentage de réponse cytogénétique complète (RCyC) a été de 82,4% IC_{95%} [64,2 ; 94,4] ;
 - la médiane d'obtention de la RCyC a été de 3,9 mois ;
 - le pourcentage de réponse moléculaire majeure a été de 62,1% (18/29) ;
 - le pourcentage de RHC a été de 93,1% (27/29) avec une durée médiane d'obtention de 0,7 mois ;
 - une perte de réponse ultérieure a été observée chez 5 des 27 patients ayant obtenu une RHC.
- Des mutations de BCR-ABL ont été rapportées au début de l'étude pour 22,2% (6/27) des patients. Parmi les 9 patients pour lesquels les mutations ont été recherchées à la fin du traitement, 3 avaient une mutation (T315A, E255K et F317L). Cependant, les mutations E255K et F317L avaient également été observées avant le traitement.

➤ Critères de jugements à long terme

A la date d'extraction des données, les médianes de survie sans progression (SSP), de survie globale et de survie sans maladie n'étaient pas été atteintes.

A 24 et 48 mois de traitement, les pourcentages de SSP ont été estimés à 81,7% et 77,6%. Au cours de l'ensemble du suivi, 7 patients ont présenté une progression parmi les 29 patients (24,1%) : 3 ont perdu une réponse cytogénétique majeure, 2 une réponse hématologique complète et 2 ont progressé en phase blastique. Un patient (3,4%) était décédé au moment de l'analyse. Le pourcentage de survie sans maladie a été de 86,9% à 24 mois.

9.1.2.2 Cohorte 3 : LMC-Ph+ PC nouvellement diagnostiquée

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

Au total, 84 enfants ont été inclus dans la cohorte 3 dont 51 traités par la forme comprimé (cohorte 3a) et 33 par la suspension buvable (cohorte 3b).

A l'inclusion, les patients étaient âgés en médiane de 12,3 ans (min-max 1,8 ; 17,8 ans) et la moitié des enfants étaient âgés de plus de 12 ans (44/84). La moitié des enfants était des garçons (45/84).

Tableau 2 : Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion

	Cohorte 3 : nouvellement diagnostiquée		
	Total (3a et 3b) N = 84	Cohorte 3a (comprimé) N = 51	Cohorte 3b (suspension buvable) N = 33
Caractéristiques démographiques, n (%)			
Age médian (Min ; Max)	12,33 (1,8 ; 17,8)	12,87 (1,9 ; 17,8)	11,70 (1,8 ; 17,5)
< 2 ans	2 (2,4)	1 (2,0)	1 (3,0)
≥ 2 à < 7 ans	10 (11,9)	5 (9,8)	5 (15,2)
≥ 7 à < 12 ans	28 (33,3)	16 (31,4)	12 (36,4)
≥ 12 à < 18 ans	44 (52,4)	29 (56,9)	15 (45,5)
Féminin	39 (46,4)	25 (49,0)	14 (42,4)
Masculin	45 (53,6)	26 (51,0)	19 (57,6)
Caractéristiques cliniques			
Temps séparant le diagnostic initial de leucémie et la date de première administration			
Médiane (mois), (min ; max)	0,61 (0,0 ; 3,5)	0,69 (0,0 ; 3,5)	0,46 (0,1 ; 1,4)
Traitements antérieurs (hors imatinib) : nombre de sujets (%) ayant préalablement reçu :			
une greffe de cellules souches	0	0	0
un traitement par interféron	1 (1,2)	1 (2,0)	0
de l'hydroxyurée ou de l'anagrélide	33 (39,3)	23 (45,1)	10 (30,3)

► **Critère de jugement principal : réponse cytogénétique complète (RCyC)**

Au cours du suivi médian de 54,3 mois, le pourcentage de RCyC a été de 94% (79/84) IC_{95%} [86,7 ; 98,0]. La médiane d'obtention de la RCyC a été de 5,6 mois. Respectivement, 96,1% des patients dans la cohorte 3a (comprimé) et 90,9% dans la cohorte 3b (poudre pour suspension buvable) ont obtenu une RCyC.

► **Critères de jugements secondaires**

➤ Critères de réponse

Au cours du suivi médian de 54,3 mois :

- le pourcentage de réponse cytogénétique majeur (RCyM) a été de 96,4% (81/84) IC_{95%} [89,9 ; 99,3] : 98% (50/51) chez les patients recevant le dasatinib en comprimé (cohorte a) et de 93,9% (31/33) chez ceux recevant le dasatinib en poudre pour suspension buvable (cohorte 3b) ;
- la médiane d'obtention de la RCyM a été de 3 mois ;
- le pourcentage de réponse moléculaire majeure (RMM) a été de 79,8% (67/84) ;
- le pourcentage de RHC a été de 96,4% (81/84) avec une durée médiane d'obtention de 1,2 mois ;
- une perte de réponse ultérieure a été observée chez 7 des 81 patients ayant obtenu une RHC. Des mutations de BCR-ABL ont été rapportées au début de l'étude pour 1,3% (1/84) des patients (1 dans la cohorte 3a et aucun dans la cohorte 3b). Aucune mutation n'a été observée parmi les 7 patients évalués à la fin du traitement.

Il est à noter que la posologie de 72 mg/m²/jour utilisée dans la cohorte 3b correspond à une exposition 30% plus faible comparativement à la dose recommandée au RCP. Dans cette sous-cohorte (N=33), à 12 mois, la RCyC a été de 87,9% IC_{95%} [71,8 ; 96,6] et la RMM de 45,5% IC_{95%} [28,1 ; 63,6].

➤ Critères de jugement à long terme

La médiane de survie sans progression (SSP) n'a pas été atteinte au moment de l'extraction des données. A 24 mois de traitement, le pourcentage de SSP a été estimé à 95,1%. Au cours de l'ensemble du suivi, 7 patients ont présenté une progression parmi les 84 patients (8,3%) : 4 ont perdu une réponse cytogénétique majeure, 2 une réponse hématologique complète et 1 a

progressé en phase bastique. Aucun patient n'était décédé au moment de l'extraction des données.

La médiane de survie sans maladie n'a pas été atteinte dans l'étude. Le pourcentage de survie sans maladie a été de 96,4% à 36 mois.

09.2 Qualité de vie

Aucune donnée concernant la qualité de vie des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique traités par SPRYCEL n'a été recueillie dans l'étude CA180226.

09.3 Tolérance

Les données sur la sécurité d'emploi du SPRYCEL en pédiatrie sont limitées (N=113), elles reposent principalement sur les données de l'étude CA180226.

9.3.1 Données issue de l'étude CA180226

Les données de tolérance de l'étude CA180226 portent sur 29 patients de la cohorte 1 et 84 patients de la cohorte 3 (cf. Tableau 3).

A la date de l'analyse, la durée médiane de traitement par dasatinib a été de 49,9 mois dans la cohorte 1 et de 42,3 mois dans la cohorte 3 (52,2 mois dans la cohorte 3a et 27,4 dans la cohorte 3b).

Dans la cohorte 1, 26 (89,7%) patients ont eu un EI lié au traitement (quel que soit le grade) et 11 (37,9%) de grades 3-4. Un patient de la cohorte 1 est décédé au cours de l'étude, survenu un an après l'arrêt du traitement (hémorragie digestive).

Dans la cohorte 3, 69 (82,1%) patients ont eu un EI lié au traitement (quel que soit le grade) et 32 (38,1%) de grades 3-4. Un patient de la cohorte 3b a eu un EI lié au traitement et ayant entraîné l'arrêt de traitement (cf. Tableau 3).

Pour rappel, les patients de la cohorte 3b (N=33) recevant le dasatinib sous forme de poudre pour suspension buvable pouvaient changer de forme galénique après un an de traitement. Vingt-deux patients (n=22) sont ainsi passés d'un traitement par la poudre pour suspension buvable à un traitement par comprimé, alors que 6 sujets ont poursuivi le traitement avec la poudre pour suspension buvable.

Tableau 3 : Tolérance générale de l'étude CA180226

	Cohorte 1 : résistante ou intolérante à l'imatinib (comprimé) N = 29		Cohorte 3 : nouvellement diagnostiquée					
			Total (3a et 3b) N = 84		Cohorte 3a (comprimé) N = 51		Cohorte 3b (suspension buvable) N = 33	
	Tous	Grades 3-4	Tous	Grades 3-4	Tous	Grades 3-4	Tous	Grades 3-4
EI totaux	28 (96,6 %)	18 (62,0 %)	83 (98,8 %)	55 (65,5 %)	50 (98,0 %)	32 (62,7 %)	33 (100,0 %)	23 (69,7 %)
EI liés au traitement	26 (89,7 %)	11 (37,9 %)	69 (82,1 %)	32 (38,1 %)	41 (80,4 %)	20 (39,2 %)	28 (84,8 %)	12 (36,3 %)
EI graves liés au traitement	5 (17,2 %)	5 (17,2 %)	8 (9,5 %)	6 (7,2 %)	6 (11,8 %)	5 (9,8 %)	2 (6,1 %)	1 (3,0 %)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	2 (6,9)	2 (6,9)	3 (3,6 %)	3 (3,6 %)	0	0	3 (3,6 %)	3 (3,6 %)
EI liés au traitement ayant entraîné son arrêt	0	0	1 (1,2 %)	1 (1,2 %)	0	0	1 (3,0 %)	1 (3,0 %)

	Cohorte 1 : résistante ou intolérante à l'imatinib (comprimé) N = 29		Cohorte 3 : nouvellement diagnostiquée					
			Total (3a et 3b) N = 84		Cohorte 3a (comprimé) N = 51		Cohorte 3b (suspension buvable) N = 33	
	Tous	Grades 3-4	Tous	Grades 3-4	Tous	Grades 3-4	Tous	Grades 3-4
El ayant entraîné le décès	1 (3,4)		0		0		0	

► Evénements indésirables d'intérêt particulier (cf. Tableau 4)

Une rétention de fluide, qui est un événement indésirable notable chez l'adulte, a été observée chez 7% de la cohorte 1 et chez 10,7% de la cohorte 3. Environ 10% des patients ont eu une hémorragie.

Tableau 4 : Evénements indésirables d'intérêt particulier liés au traitement

	Cohorte 1 : résistante ou intolérante à l'imatinib (comprimé) N = 29		Cohorte 3 : nouvellement diagnostiquée					
			Total (3a et 3b) N = 84		Cohorte 3a (comprimé) N = 51		Cohorte 3b (suspension buvable) N = 33	
	Tous	Grades 3-4	Tous	Grades 3-4	Tous	Grades 3-4	Tous	Grades 3-4
Développement pédiatrique / croissance	3 (10,3 %)	0	2 (2,4 %)	0	1 (2,0 %)	0	1 (3,0 %)	0
Rétention de liquide	2 (6,9 %)	0	9 (10,7 %)	0	6 (11,8 %)	0	3 (9,1 %)	0
Œdème superficiel	1 (3,4 %)	0	6 (7,1 %)	0	3 (5,9 %)	0	3 (9,1 %)	0
Œdème généralisé	0	0	2 (2,4 %)	0	2 (3,9 %)	0	0	0
Insuffisance cardiaque congestive/ dysfonctionnement cardiaque	1 (3,4 %)	0	2 (2,4 %)	0	2 (3,9 %)	0	0	0
Troubles respiratoires	3 (10,3 %)	0	3 (3,6 %)	0	1 (2,0 %)	0	2 (6,1 %)	0
Douleur de poitrine	0	0	1 (1,2 %)	0	0	0	1 (3,0 %)	0
Souffle court	3 (10,3 %)	0	2 (2,4 %)	0	1 (2,0 %)	0	1 (3,0 %)	0
Troubles cardiaques	0	0	1 (1,2 %)	0	1 (2,0 %)	0	0	0
Hypertension artérielle pulmonaire	0	0	0	0	0	0	0	0
Evénements hémorragiques	3 (10,3 %)	0	8 (9,5 %)	1 (1,2 %)	7 (13,7 %)	1 (2,0 %)	1 (3,0 %)	0
Troubles hématolog. (N)	29		83		51		32	
Leucopénie	20 (69,0 %)	2 (6,9 %)	63 (75,8 %)	12 (14,4 %)	38 (74,5 %)	7 (13,8 %)	25 (78,1%)	5 (15,6 %)
Neutropénie	25 (86,1 %)	8 (27,5 %)	70 (84,3 %)	28 (33,7 %)	43 (84,4 %)	20 (39,3 %)	27 (84,4%)	8 (25,0 %)
Thrombocytopénie	19 (65,5 %)	2 (6,9 %)	67 (80,7 %)	10 (12,0 %)	40 (78,4 %)	4 (7,9 %)	27 (84,4%)	6 (18,7 %)
Anémie	26 (89,6 %)	1 (3,4 %)	74 (89,2 %)	18 (21,7 %)	45 (88,2 %)	13 (25,5 %)	29 (90,6 %)	5 (15,6 %)
Analyses biologiques (N)	29		83		51		32	
Elévation des ALAT	15 (51,7 %)	1 (3,4 %)	37 (44,6 %)	2 (2,4 %)	20 (39,3 %)	1 (2,0 %)	17 (53,2 %)	3 (9,4 %)
Elévation des	16	0	42	0	26	0	16	0

	Cohorte 1 : résistante ou intolérante à l'imatinib (comprimé) N = 29		Cohorte 3 : nouvellement diagnostiquée					
			Total (3a et 3b) N = 84		Cohorte 3a (comprimé) N = 51		Cohorte 3b (suspension buvable) N = 33	
	Tous	Grades 3-4	Tous	Grades 3-4	Tous	Grades 3-4	Tous	Grades 3-4
ASAT	(55,1 %)		(50,6 %)		(50,9 %)		(50,1 %)	
Elévation de la bilirubine totale	2 (6,8 %)	1 (3,4 %)	13 (15,6 %)	0	11 (21,6 %)	0	2 (6,3 %)	0
Elévation de la créatinine sérique	5 (17,2 %)	0	9 (10,8 %)	0	5 (9,8 %)	0	4 (12,5 %)	0

9.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Myelosuppression - Rétention de fluides - Hémorragie - Allongement de l'intervalle QT - Grossesse avec malformation ou toxicité fœtale ou néonatale - HTAP
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatotoxicité grave - Effet cardiotoxique direct (ex : cardiomyopathie) - Trouble du développement lié aux anomalies du métabolisme osseux chez l'enfant - Réaction cutanée toxique - Interaction médicamenteuse avec le CYP3A4 - Réactivation du VHB - Syndrome Néphrotique
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinogénicité - Données concernant la population pédiatrique - Données sur la reproduction et la lactation - Données selon les groupes ethniques

9.3.3 Données issues des PSUR

Après l'évaluation des données issues des essais cliniques pédiatriques :

- le risque potentiel connu d'effet sur la croissance et le développement en pédiatrie a été mis à jour et le CCDS (Core Company Data Sheet) modifié.
- les œdèmes périphériques, choc anaphylactique, la fusion retardée des épiphyses et le retard de croissance ont été ajoutés au CCDS comme EI issus des essais cliniques.

9.3.4 Données issues du RCP

« Le profil général de tolérance de SPRYCEL dans la population pédiatrique était similaire à celui de la population adulte, indépendamment de la formulation, à l'exception de l'absence de cas rapporté d'épanchement péricardique, d'épanchement pleural, d'œdème pulmonaire ou hypertension pulmonaire dans la population pédiatrique. Parmi les 130 sujets pédiatriques atteints de LMC PC traités par SPRYCEL, 2 (1,5%) ont présenté des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement. »

« Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez les enfants soient similaires à ceux observés chez les adultes.

Dans les études pédiatriques de la LMC, les taux d'anomalies biologiques étaient cohérents avec les valeurs biologiques attendues chez l'adulte. »

« Effets sur la croissance et le développement chez les patients pédiatriques »

Dans les essais pédiatriques SPRYCEL menés chez des patients pédiatriques résistants/intolérants à l'imatinib et des patients pédiatriques naïfs de traitement après au moins 2 ans de traitement, des événements indésirables liés au traitement associés à la croissance osseuse et au développement ont été rapportés chez 6 patients (4,6 %), dont l'un pour qui l'intensité de l'événement était sévère (retard de croissance de grade 3). Ces 6 cas comprenaient des cas de fusion retardée des épiphyses, d'ostéopénie, de retard de croissance et de gynécomastie (voir rubrique 5.1). Ces résultats sont difficiles à interpréter dans le contexte de maladies chroniques telles que la LMC, et nécessitent un suivi à long terme. »

09.4 Données de pharmacocinétique

Selon le RCP, « la pharmacocinétique du dasatinib a été évaluée chez 104 patients pédiatriques atteints de leucémie ou de tumeurs solides (72 ayant reçu la formulation en comprimés et 32 ayant reçu la poudre pour suspension buvable).

Une étude de bioéquivalence évaluant la poudre pour suspension buvable par rapport à la formulation en comprimés de référence chez 77 patients adultes a montré que l'exposition avec la poudre pour suspension buvable était 19% inférieure à celle des comprimés de référence.

Les données relatives à la concentration chez 32 patients pédiatriques traités avec la poudre pour suspension buvable à la dose de 72 mg/m² ont été regroupées avec les données concernant la formulation en comprimés pour un modèle pharmacocinétique de la population (PPK). Cette dernière a révélé que l'exposition avec la poudre pour suspension buvable (mesurée par la concentration moyenne à l'état d'équilibre dans le temps [C_{ms}]) à la dose de 72 mg/m² était environ 30% plus faible que celle de la formulation en comprimés à la dose de 60 mg/m². Une simulation basée sur un modèle de la PPK a permis de prédire que la recommandation de dosage selon des intervalles de poids décrite pour le comprimé, dans la rubrique 4.2 du RCP, devrait fournir une exposition similaire à celle d'un comprimé à la dose de 60 mg/m². Ces données doivent être prises en compte si des patients doivent passer de la poudre pour suspension buvable aux comprimés, ou vice-versa ».

09.5 Données d'utilisation

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

09.6 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication des spécialités SPRYCEL (dasatinib) chez les patients pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+) en phase chronique repose sur les résultats d'une étude de phase II non comparative (étude CA180226) qui avait pour objectif principal d'étudier l'efficacité du dasatinib (sous forme de comprimé ou de poudre pour suspension buvable) en termes de réponse cytogénétique.

► Efficacité

Dans la cohorte 1 portant sur 29 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib

Les patients étaient âgés en médiane de 13,8 ans (min-max : 1,4-20,18) et ont été traités par dasatinib sous forme de comprimé à la posologie de 60 mg/m² une fois par jour. Le pourcentage de réponse cytogénétique majeure (critère de jugement principal) a été de 89,7% (26/29) IC_{95%} [72,6 ; 97,8] au cours du suivi médian de 62,4 mois. Le pourcentage de réponse moléculaire majeure à 12 mois a été de 41,4% (12/29). Le pourcentage de survie sans progression a été estimé à 81,7% à 24 mois de traitement et à 77,6% à 48 mois.

Dans la cohorte 3 (en cours) constituée de 84 enfants nouvellement diagnostiqués et répartie en 2 sous-cohortes [cohorte 3 a pour les comprimés à la posologie de 60 mg/m² (N=51) et cohorte 3b pour la poudre pour suspension buvable à une posologie de 72 mg/m²/jour (N=33)],

Les patients étaient âgés en médiane de 12,3 ans (min-max : 1,8-17,8). Le pourcentage de réponse cytogénétique complète (critère de jugement principal) a été de 94% (79/84) IC_{95%} [86,7 ; 98,0] au cours du suivi médian de 54,3 mois. Le pourcentage de réponse moléculaire majeure à 12 mois a été de 52,4% (44/84) : 57% avec les comprimés et 46% avec la suspension buvable. A 24 mois de traitement, le pourcentage de survie sans progression a été estimé à 95,1%.

Aucune donnée concernant la qualité de vie des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique traités par SPRYCEL n'a été recueillie dans l'étude CA180226.

Aucune donnée n'est disponible en pédiatrie concernant la durée optimale de traitement par dasatinib, c'est-à-dire sur l'arrêt du traitement en cas d'obtention d'une réponse moléculaire profonde pendant le traitement et sur le maintien d'une rémission après l'arrêt.

► Tolérance

Les données sur la sécurité d'emploi du SPRYCEL en pédiatrie sont limitées. Des événements indésirables de grades 3-4 ont été rapportés chez 11 patients parmi les 29 (37,9%) de la cohorte 1 avec un suivi médian de 62,4 mois (cohorte 1) et chez 32 parmi 84 (38,1%) de la cohorte 3 avec un suivi médian de 54,3 mois. Moins de 2% des enfants ont eu des effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement. Parmi les risques importants, ont été identifiés la myélosuppression, la rétention de fluides, l'hémorragie et l'allongement de l'intervalle QT.

Selon le RCP, le profil de tolérance dans la population pédiatrique semble comparable à celui observé chez les adultes, à l'exception de l'absence de cas rapporté d'épanchement péricardique, d'épanchement pleural, d'œdème pulmonaire ou hypertension pulmonaire dans la population pédiatrique.

Des événements indésirables liés au traitement associés à la croissance osseuse et au développement ont été rapportés chez 6 patients (4,6%) dans les études cliniques, dont l'un pour qui l'intensité de l'événement était sévère (retard de croissance de grade 3). Les effets à long terme d'un traitement prolongé par le dasatinib chez l'enfant et l'adolescent restent à évaluer, notamment sur la croissance.

Chez les enfants et adolescents résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib (2^{ème} ligne), compte tenu des données d'efficacité obtenues sur les pourcentages de réponse cytogénétique et moléculaire et des données de tolérance à moyen terme (avec un suivi médian de 5,2 ans), il est attendu un impact de SPRYCEL sur la morbi-mortalité. Néanmoins, en l'absence de recul suffisant, celui-ci n'est pas démontré. Chez les patients en réponse moléculaire profonde, le maintien de l'efficacité après arrêt du traitement n'est pas étudié, de même que l'impact sur la qualité de vie. Les données disponibles issues d'études non comparatives portant sur un effectif restreint ne permettent pas de différencier SPRYCEL (dasatinib) de TASIGNA (nilotinib) en termes d'efficacité et/ou de tolérance à ce jour.

Ainsi, au même titre que TASIGNA, SPRYCEL pourrait apporter une réponse au besoin de santé médical partiellement couvert en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.

Chez les enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée (1^{ère} ligne), 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 SPRYCEL ne peut être établi. En conséquence, SPRYCEL n'apporte de réponse au besoin de santé médical couvert en première ligne de traitement.

Malgré le peu de données disponibles pour la présentation sous forme de poudre pour suspension buvable et le fait que les comprimés pelliculés et la poudre pour suspension buvable n'ont pas la même bioéquivalence conduisant à des recommandations posologiques faites à partir de simulations, il est à souligner l'intérêt d'une mise à disposition d'une présentation adaptée à la pédiatrie.

09.7 Programme d'études

A la demande de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), une étude de pharmacocinétique est en cours chez des sujets pédiatriques atteints de LMC-PC sous dasatinib comprimé (60 mg/m²) passant à la suspension buvable à 90 mg/m² durant 1 ou 2 semaines pendant lesquelles les échantillons de pharmacocinétique seront collectés. Il s'agit d'une sous-étude de l'étude CA180226.

Une extension d'indication vient d'être octroyée par l'EMA le 06/02/2019 dans l'indication suivante : traitement des patients pédiatriques atteints de leucémie aigue lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif (Ph+) nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie. Cette extension d'indication a été obtenue aux USA sur la base des résultats d'une étude de phase II réalisée chez 78 patients pédiatriques.

010 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^{10,11,12}. 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 (2^{ème} ligne) :

SPRYCEL (dasatinib), sous forme de comprimé ou de poudre pour suspension buvable, représente une alternative au TASIGNA (nilotinib), en gélule, dans le traitement au long cours des patients pédiatriques atteint d'une LMC Ph+ en phase chronique, en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib.

La durée optimale de traitement par dasatinib en pédiatrie n'a pas été étudiée ; en effet, en cas d'obtention d'une réponse moléculaire profonde pendant le traitement, le maintien de l'efficacité après arrêt du traitement n'est pas évalué.

La Commission rappelle que la poudre pour suspension buvable et les comprimés pelliculés n'ont pas la même bioéquivalence. En cas de passage d'une forme à l'autre (switch), les recommandations relatives à la posologie soient strictement suivies. Le

résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Traitement des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée (1^{ère} ligne) :

Compte tenu :

- de l'absence de comparaison directe versus imatinib, le traitement de référence en 1^{ère} ligne disposant d'une AMM depuis le début des années 2000,
- des données limitées issues d'une étude non comparative sur la réponse cytogénétique et moléculaire et en l'absence de donnée de tolérance à long terme,

la Commission considère que la place de SPRYCEL (dasatinib) vis-à-vis de l'imatinib, n'est pas établie. Par conséquent, en l'état actuel des données, au même titre que TASIGNA (nilotinib), SPRYCEL (dasatinib) n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 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.
- ▮ SPRYCEL (dasatinib) est un traitement spécifique de la LMC à chromosome Philadelphie positive, en phase chronique, à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de SPRYCEL est important. Il reste à déterminer à long terme.
- ▮ Il existe une alternative en cas de résistance ou d'intolérance à l'imatinib, le nilotinib.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention chez les enfants et adolescents ayant une LMC Ph+ en phase chronique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement par imatinib (cf. paragraphe 10 Place dans la stratégie).

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
 - 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,
 - du besoin médical partiellement couvert depuis l'AMM récente de TASIGNA (nilotinib) en pédiatrie (novembre 2017),
 - de la réponse que pourrait apporter SPRYCEL sur la morbi-mortalité,
 - et de l'absence de donnée sur la qualité de vie et l'organisation des soins,
- SPRYCEL 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 SPRYCEL, comprimé ou poudre pour suspension buvable 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.

11.1.2 LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée

- ▶ La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une pathologie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ SPRYCEL (dasatinib) est un traitement spécifique de la LMC à chromosome Philadelphie positive, en phase chronique, à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de SPRYCEL (dasatinib) dans la LMC Ph+ en phase chronique est mal établi (cf. résumé et Discussion).
- ▶ Il existe une alternative médicamenteuse dans le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée, l'imatinib.
- ▶ SPRYCEL 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 :

- de la gravité de la maladie,
 - de sa très faible incidence chez l'enfant : entre 0,7 et 1,2 cas pour 1 000 000 d'enfants par an
 - du besoin médical couvert en 1^{ère} ligne,
 - 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,
 - et de l'absence de donnée sur la qualité de vie et l'organisation des soins,
- SPRYCEL 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 SPRYCEL, comprimé ou poudre pour suspension buvable est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.2.1 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 29 patients qui montrent l'efficacité du dasatinib sur la réponse cytogénétique majeure (critère de jugement principal) avec un suivi médian d'environ 5 ans,
- le besoin médical partiellement couvert chez les patients pédiatriques ayant une LMC Ph+ résistants ou intolérants au traitement de référence, l'imatinib,

la Commission considère que, comme TASIGNA (nilotinib), SPRYCEL 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.

11.2.2 LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée

Sans objet

011.3 Population cible

Compte tenu de l'absence de place de SPRYCEL dans la LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée en phase chronique chez l'enfant, la population cible de SPRYCEL est

représentée par les patients pédiatriques atteints de LMC Ph+ en phase chronique, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib.

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

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

En l'absence de donnée 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 personnes⁵ et environ 10% des LMC pédiatriques sont diagnostiquées en phase accélérée ou en phase aiguë⁹.

Après extrapolation à la population française de moins de 18 ans²¹, 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 SPRYCEL est estimée entre 2 et 4 nouveaux patients par an.

11.3.2 LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée

Sans objet

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► 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.

► 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.

► Taux de remboursement proposé : 100%

► Conditionnement :

La Commission souligne que la mise à disposition de SPRYCEL sous une forme galénique liquide est adaptée aux jeunes enfants.

La suspension buvable reconstituée doit être conservée dans un réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

La nouvelle présentation, sous forme de poudre pour suspension buvable, n'étant pas bioéquivalente aux comprimés, elle ne dispose d'une AMM qu'en pédiatrie dans la LMC Ph+ en phase chronique et les recommandations posologiques spécifiques pour la suspension buvable doivent être suivies (cf. Rubrique 4.1 du RCP et Rubrique 011. Place dans la stratégie thérapeutique du présent avis).

²¹ La population pédiatrique française est estimée à 14 790 915. INSEE - Population totale par sexe et âge au 1^{er} janvier 2018, France.

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

Étapes	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-
2^{nde} ligne de traitement (après 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.

Annexe 2 : Résumé des résultats de réponse au dasatinib de l'étude CA180226 par cohorte

	Cohorte 1 : résistante ou intolérante à l'imatinib (comprimé) N = 29	Cohorte 3 : nouvellement diagnostiquée		
		Total (3a et 3b) N = 84	Cohorte 3a (comprimé) N = 51	Cohorte 3b (suspension buvable) N = 33
Réponse cytogénétique majeure : RCyM				
dans les premiers 6 mois (%)	23 (79,3)	76 (90,5)	46 (90,2)	30 (90,9)
IC _{95%}	(60,3 ; 92,0)	(82,1 ; 95,8)	(78,6 ; 96,7)	(75,7 ; 98,1)
dans les premiers 12 mois (%)	26 (89,7)	81 (96,4)	50 (98,0)	31 (93,9)
IC _{95%}	(72,6 ; 97,8)	(89,9 ; 99,3)	(89,6 ; 100)	(79,8 ; 99,3)
dans les premiers 24 mois (%)	26 (89,7)	81 (96,4)	50 (98,0)	31 (93,9)
IC _{95%}	(72,6 ; 97,8)	(89,9 ; 99,3)	(89,6 ; 100,0)	(79,8 ; 99,3)
au cours de l'ensemble du suivi (%)	26 (89,7)	81 (96,4)	50 (98,0)	31 (93,9)
IC _{95%}	(72,6 ; 97,8) <u>critère principal de la cohorte</u>	(89,9 ; 99,3)	(89,6 ; 100,0)	(79,8 ; 99,3)
Délai médian d'obtention d'une RCyM	3,1 mois	3,0 mois	3,0 mois	2,9 mois
IC _{95%}	(2,8 ; 4,1)	(2,8 ; 3,0)	(2,8 ; 4,3)	(2,8 ; 3,1)
Réponse cytogénétique complète : RCyC				
dans les premiers 6 mois (%)	19 (65,5)	57 (67,9)	34 (66,7)	23 (69,7)
IC _{95%}	(45,7 ; 82,1)	(56,8 ; 77,6)	(52,1 ; 79,2)	(51,3 ; 84,4)
dans les premiers 12 mois (%)	22 (75,9)	70 (92,9)	49 (96,1)	29 (87,9)
IC _{95%}	(56,5 ; 89,7)	(85,1 ; 97,3)	(86,5 ; 99,5)	(71,8 ; 96,6)
dans les premiers 24 mois (%)	24 (82,8)	79 (94,0)	49 (96,1)	30 (90,9)
IC _{95%}	(64,2 ; 94,2)	(86,7 ; 98,0)	(86,5 ; 99,5)	(75,7 ; 98,1)
au cours de l'ensemble du suivi (%)	24 (82,8)	79 (94,0)	49 (96,1)	30 (90,9)
IC _{95%}	(64,2 ; 94,2)	(86,7 ; 98,0) <u>critère principal de la cohorte</u>	(86,5 ; 99,5)	(75,7 ; 98,1)
Délai médian d'obtention d'une RCyC	3,9 mois	5,6 mois	5,5 mois	5,6 mois
IC _{95%}	(2,8 ; 5,6)	(3,3 ; 5,8)	(3,0 ; 5,7)	(3,1-6,0)
Réponse moléculaire				
RMM dans les premiers 12 mois (%)	12 (41,4)	44 (52,4)	29 (56,9)	15 (45,5)
IC _{95%}	(23,5 ; 61,1)	(41,2 ; 63,4)	(42,2 ; 70,7)	(28,1 ; 63,6)
RMM dans les premiers 24 mois (%)	16 (55,2)	59 (70,2)	38 (74,5)	21 (63,6)
IC _{95%}	(35,7 ; 73,6)	(59,3 ; 79,7)	(60,4 ; 85,7)	(45,1 ; 79,6)
RMM au cours de l'ensemble du suivi (%)	18 (62,1)	67 (79,8)	45 (88,2)	22 (66,7)
IC _{95%}	(42,3 ; 79,3)	(69,6 ; 87,7)	(76,1 ; 95,6)	(48,2 ; 82,0)
Délai médian d'obtention d'une RMM	ND	8,9 mois	8,9 mois	8,9 mois
IC _{95%}	ND	(8,1 ; 11,7)	(6,2 ; 11,7)	(5,7 ; 14,8)
RM4* dans les premiers 12 mois (%)	6 (20,7)	14 (16,7)	11 (21,6)	3 (9,1)
IC _{95%}	(8,0 ; 39,7)	(9,4 ; 26,4)	(11,3 ; 35,3)	(1,9 ; 24,3)
RM4 dans les premiers 24 mois (%)	9 (31,0)	33 (39,3)	23 (45,1)	10 (30,3)
IC _{95%}	(15,3 ; 50,8)	(28,8 ; 50,5)	(31,1 ; 59,7)	(15,6 ; 48,7)
RM4 au cours de l'ensemble du suivi (%)	10 (34,5)	39 (46,4)	27 (52,9)	12 (36,4)
IC _{95%}	(17,9 ; 54,3)	(35,5 ; 57,6)	(38,5 ; 67,1)	(20,4 ; 54,9)
RMC dans les premiers 12 mois (%)	2 (6,9)	7 (8,3)	5 (9,8)	2 (6,1)
IC _{95%}	(0,8 ; 22,7)	(3,4 ; 16,4)	(3,3 ; 21,4)	(0,7 ; 20,2)
RMC dans les premiers 24 mois (%)	5 (17,2)	18 (21,4)	15 (29,4)	3 (9,1)
IC _{95%}	(5,8 ; 35,8)	(13,2 ; 31,7)	(17,5 ; 43,8)	(1,9 ; 24,3)
RMC au cours de l'ensemble du suivi (%)	7 (24,1)	25 (29,8)	22 (43,1)	3 (9,1)
IC _{95%}	(10,3 ; 43,5)	(20,3 ; 40,7)	(29,3 ; 57,8)	(1,9 ; 24,3)
Réponse hématologique complète : RHC				
au cours de l'ensemble du suivi (%)	27 (93,1)	81 (96,4)	51 (100)	30 (90,9)
IC _{95%}	(77,2 ; 99,2)	(89,9 ; 99,3)	(93,0 ; 100,0)	(75,7 ; 98,1)
Délai médian d'obtention d'une RHC	0,7 mois	1,2 mois	1,2 mois	1,0 mois
IC _{95%}	(0,5 ; 1,8)	(0,9 ; 1,4)	(0,9 ; 1,4)	(0,7 ; 1,8)

* RM4 : pourcentage de réponse moléculaire avec une réduction de 4 log