

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 février 2014

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 2 octobre 2013
a fait l'objet d'une audition le 19 février 2014*

BOSULIF 100 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 269 935 2 8)

BOSULIF 500 mg, comprimé pelliculé

B/28 (CIP : 34009 269 937 5 7)

Laboratoire PFIZER

DCI	bosutinib
Code ATC (2013)	L01XE14 (Antinéoplasiques, Inhibiteurs des protéines kinases)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Bosulif est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés. »

SMR	Le service médical rendu par BOSULIF est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Compte tenu des données limitées à une étude de phase I/II non comparative, la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, BOSULIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V inexistante, niveau V) dans la stratégie de prise en charge de la LMC en phase chronique, en phase accélérée et en crise blastique précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.
Place dans la stratégie thérapeutique	BOSULIF représente un traitement de recours chez les patients présentant un échec ou une intolérance aux ITK actuellement disponibles (imatinib, nilotinib et dasatinib).

1 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p><u>Date initiale (procédure centralisée) :</u> 27 mars 2013</p> <p><u>AMM conditionnelle :</u> Comme condition à cette AMM, le laboratoire doit mener à son terme une étude (étude (PASS) non comparative dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de bosutinib chez des patients atteints de LMC Ph+ précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase et pour lesquels imatinib, nilotinib et dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés ». Le rapport de l'étude doit être remis le 30 septembre 2018 au plus tard.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Prescription initiale hospitalière semestrielle Prescription initiale et renouvellement de la prescription réservés aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament sous surveillance renforcée Médicament orphelin</p>
Classification ATC	<p>2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs des protéines kinases L01XE14 Bosutinib</p>

2 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités BOSULIF 100 mg et 500 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

BOSULIF bénéficie actuellement d'une prise en charge dérogatoire (collectivités et rétrocession) jusqu'au 27 octobre 2013, au titre du dispositif expérimental post-ATU prévu par l'article 24 de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

Le bosutinib, principe actif de BOSULIF, est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) qui inhibe la protéine kinase anormale BCR-ABL, à l'origine de la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+).

3 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Bosulif est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés. »

4 POSOLOGIE

« La thérapie doit être instaurée par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de LMC.

Posologie

La dose recommandée est de 500 mg de bosutinib une fois par jour. Dans les essais cliniques, le traitement par bosutinib a été poursuivi jusqu'à ce que la maladie évolue ou que le traitement ne soit plus toléré par le patient.

Ajustements posologiques

Lors de l'essai clinique de phase 2 portant sur des patients adultes atteints de leucémie Ph+ précédemment traitée, une augmentation de la dose à 600 mg une fois par jour (au moment des repas) a été accordée chez les patients ne présentant pas d'effets indésirables sévères ou modérés persistants, dans l'une des situations mentionnées ci-dessous. Au total, 85 patients (15,2 %) ayant commencé le traitement à ≤ 500 mg (n = 558) ont vu leur dose passer à 600 mg de bosutinib.

Situations entraînant une augmentation de la dose

- Absence de réponse hématologique complète (RHC) dans les 8 semaines
- Absence de réponse cytogénétique complète (RCyC) dans les 12 semaines

Les doses supérieures à 600 mg/jour n'ont pas fait l'objet d'études et ne doivent pas être administrées.

Ajustements posologiques consécutifs à des effets indésirables

Ajustements posologiques consécutifs à des effets indésirables non hématologiques

En cas de développement d'une toxicité non hématologique modérée ou sévère cliniquement significative, le traitement par bosutinib doit être interrompu et peut être repris à raison de 400 mg une fois par jour après résolution de la toxicité. Si cliniquement indiqué, une nouvelle augmentation de la posologie à 500 mg une fois par jour peut être envisagée (voir RCP).

Elévation des transaminases hépatiques : en cas d'élévation des transaminases hépatiques > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par bosutinib doit être interrompu jusqu'à un retour à un taux $\leq 2,5$ x LSN, et pourra être repris à une dose de 400 mg une fois par jour. Si le taux est toujours trop élevé après 4 semaines, l'arrêt du traitement par bosutinib doit être envisagé. Si l'élévation des transaminases ≥ 3 x LSN s'accompagne d'une élévation de la bilirubine > 2 x LSN et un taux de phosphatase alcaline < 2 x LSN, le traitement par bosutinib doit être arrêté (voir RCP).

Diarrhée : en cas de diarrhée de grade 3 ou 4 selon la classification NCI CTCAE, le traitement par bosutinib doit être interrompu et peut être repris à une dose de 400 mg une fois par jour après un retour au grade ≤ 1 (voir RCP).

Ajustements posologiques consécutifs à des effets indésirables hématologiques

Des réductions de la dose sont recommandées en cas de neutropénie et de thrombopénie sévères ou persistantes, comme décrit au tableau 1 :

Tableau 1 – Ajustements posologiques en cas de neutropénie et de thrombopénie

PNN ^a < 1,0 x 10 ⁹ /l et/ou Plaquettes < 50 x 10 ⁹ /l	Interrompre le traitement par bosutinib jusqu'à l'obtention d'une numération avec des PNN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l et un taux de plaquettes ≥ 50 x 10 ⁹ /l. Reprendre le traitement par bosutinib à la même dose si récupération dans les 2 semaines. Si la numération reste basse pendant une durée > 2 semaines, réduire la dose de 100 mg et reprendre le traitement. En cas de rechute de la cytopénie, réduire la dose de 100 mg et reprendre le traitement après le rétablissement. Les doses inférieures à 300 mg/jour n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.
--	---

^a PNN = polynucléaires neutrophiles

5 BESOIN THERAPEUTIQUE

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

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

Les nouveaux ITK, dasatinib (SPRYCEL, AMM octroyée en 2006) et nilotinib (TASIGNA, AMM octroyée en 2007) sont des alternatives thérapeutiques chez les patients atteints de LMC Ph+, résistants ou intolérants à l'imatinib. Cependant, une résistance ou une intolérance au nilotinib et au dasatinib sont également décrites et obligent à des arrêts de traitement. Par ailleurs, des comorbidités rendent difficile chez certains patients l'utilisation du nilotinib (notamment l'allongement de l'intervalle QT) et/ou du dasatinib (notamment l'épanchement pleural et l'hypertension artérielle pulmonaire).

Le besoin thérapeutique dans la prise en charge de la LMC Ph+ n'est donc pas totalement couvert, notamment chez les patients présentant plusieurs résistances et/ou intolérances aux ITK, et des comorbidités, rendant difficile l'utilisation de l'imatinib, du nilotinib et du dasatinib. A noter toutefois qu'une AMM a été récemment (juillet 2013) attribuée au ponatinib dans la LMC dans ses trois phases en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib ou au nilotinib et quand le traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou en présence de la mutation T315I.

6 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

6.1 Médicaments

Il existe un médicament comparable disposant d'une AMM représentée par le ponatinib (ICLUSIG).

6.2 Alternative thérapeutique non médicamenteuse

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

7 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche Allemagne Reste de l'Europe	10 avril 2013 10 avril 2013 En cours d'évaluation	Bosulif est un inhibiteur des tyrosines kinases indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) avec une résistance ou une intolérance à un traitement antérieur.
USA	Oui (04/09/2012)	

8 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte les résultats d'une étude de phase I/II non comparative (bosutinib en 2^{ème} ligne de traitement et plus).

Un rappel historique des résultats d'efficacité et de tolérance des différents inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), notamment le nilotinib et le dasatinib en fonction des lignes de traitement est proposée dans le dossier. Cependant, ces données ne permettent pas de tirer de conclusions sur l'efficacité de BOSULIF dans son indication de l'AMM, dans la mesure où il a été utilisé en alternative à ces médicaments et non lorsqu'ils sont appropriés.

8.1 Efficacité

8.1.1 Étude de phase I/II (étude 200-WW)

L'étude de phase I/II (étude 200-WW) est une étude non comparative réalisée entre janvier 2006 à mars 2011 (de l'inclusion du premier patient à la fin de suivi du dernier patient inclus). Son objectif était de déterminer l'efficacité et la tolérance du bosutinib chez les patients atteints de LMC Ph+ après résistance ou intolérance à l'imatinib et/ou aux autres traitements par ITK (dasatinib et/ou nilotinib).

Méthodologie

L'étude 200-WW a été réalisée en deux parties : la première partie a été une étude de phase I, afin de définir la dose maximale tolérée inférieure ou égale à 1 000 mg/jour chez les patients atteints de LMC Ph+ après échec d'un traitement par imatinib ; la deuxième partie a été une étude de phase II incluant de multiples cohortes de patients, en fonction de la phase de la LMC lors de l'inclusion et de leur traitement antérieur (PC 2^{ème} ligne de traitement, PC 3^{ème} ligne de traitement, PC 4^{ème} ligne de traitement, PA, ou PB).

Le traitement a été administré tant que les patients ne présentaient pas de progression de la maladie, ni d'évènement indésirable jugé inacceptable par l'investigateur.

Le critère de jugement principal a été le pourcentage de réponse cytogénétique majeure (RCyM) (réponse cytogénétique complète ou partielle) à 24 semaines de traitement, chez les patients atteints d'une LMC Ph+ en PC, résistants ou intolérants à l'imatinib (et ayant uniquement bénéficié de l'imatinib comme traitement antérieur).

Les principaux critères secondaires ont été le pourcentage de réponse hématologique complète (RHC) à 24 semaines de traitement, le délai d'obtention de la RHC et la durée de la RHC chez les patients atteints d'une LMC Ph+ en PA ou CB, résistants ou intolérants à l'imatinib ; le pourcentage de transformation des PC en PA et CB ; la survie sans progression (PFS) à 1 et 2 ans ; la survie globale à 1 et 2 ans ; et la tolérance.

La définition des critères de réponse est détaillée en annexe.

Cette étude a dans un premier temps inclus 18 patients au niveau de la phase I. Elle a abouti à la définition de la dose de 500 mg /jour comme ayant le meilleur rapport efficacité – tolérance.

Dans une seconde partie, 553 patients ont reçu cette dose de 500 mg /jour, pouvant éventuellement être augmentée à 600 mg /jour en cas d'efficacité insuffisante et éventuellement diminuée jusqu'au plancher de 300 mg /jour en cas d'intolérance.

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 – Résultats d'efficacité selon les cohortes

	LMC phase chronique – traitement antérieur par imatinib (N= 266)	LMC phase chronique – traitement antérieur par imatinib et dasatinib ou nilotinib (N= 110)	LMC phase accélérée – traitement antérieur par imatinib minimum (N = 69)	Crise blastique avec traitement antérieur par imatinib au minimum (N = 54)
Réponse cytogénétique majeure à la semaine 24	35,8%	26,9%	34,8%	29,6%
Réponse hématologique	85% RHC	73,3% RHC	55,1% RHG	28,3% RHG
Transformation en cours de traitement	11/288	5/118	4/63	NA
Survie sans progression de la maladie à 2 ans	80,6%	75,1%	NA	NA
Survie globale à 2 ans	90,6%	84%	NA	NA

RHC : réponse hématologique complète. RHG : Réponse hématologique globale.

Dans la cohorte de patients en échec à un traitement antérieur ayant comporté imatinib puis dasatinib ou nilotinib en phase chronique de la LMC (population de l'AMM retenue pour la phase chronique), le pourcentage de réponse cytogénétique majeure à la semaine 24 a été de 26,9%.

Dans les phases avancées de la LMC en échec à un traitement antérieur par imatinib au minimum, le pourcentage de réponse cytogénétique majeure à la semaine 24 a été observé dans environ un tiers des cas.

Tableau 3 – Réponse en fonction des mutations Bcr-Abl identifiées à l'inclusion chez les patients évaluables atteints de LMC PC en 3ème ligne

Mutation Bcr-Abl à l'inclusion	Incidence à l'inclusion (%) ^a	RCyM atteinte ou maintenue Rep/Eval ^b (%) n=110	RHC atteinte ou maintenue Rep/Eval ^b (%)
Mutation évaluée	86 (100,0)	32/82 (39,0)	61/84 (72,6)
Pas de mutation	46 (53,5)	18/45 (40,0)	33/45 (77,8)
Au moins 1 mutation	40 (46,5)	14/37 (37,8)	26/39 (66,7)
Mutations résistantes au Dasatinib	10 (11,6)	1/9 (11,1)	5/10 (50,0)
E255K/V	2 (2,3)	0/2	1/2 (50,0)
F317L	8 (9,3)	1/7 (14,3)	4/8 (50,0)
Mutations résistantes au Nilotinib ^c	12 (14,0)	7/12 (58,3)	8/11 (72,7)
Y253H	6 (7,0)	5/6 (83,3)	5/6 (83,3)
E255K/V	2 (2,3)	0/2	1/2 (50,0)
F359C/V	5 (5,8)	3/5 (60,0)	2/4 (50,0)

Données au 15 février 2012

Abréviations: RCyM = réponse cytogénétique majeure, Rep=répondeur, Eval = évaluable.

Note: les mutations ont été identifiées à l'inclusion avant l'administration de la première dose de traitement

^a Le pourcentage est basé sur l'évaluation du nombre de patients porteurs de mutations à l'inclusion.

^b la population évaluable comprend les patients atteints d'une évaluation valide de la pathologie à inclusion

Le statut mutationnel a été déterminé chez 86 patients en phase chronique en 3ème ligne (après échec à l'imatinib puis le dasatinib ou le nilotinib). Sur ces 86 patients, 40 présentaient au moins une mutation Bcr-Abl. Chez ces patients, une rémission cytologique majeure a été atteinte ou maintenue dans 38% des cas et une rémission hématologique complète atteinte ou maintenue dans 67% des cas.

La mutation Y253H conférant une résistance au nilotinib a été mise en évidence chez 6 patients dont 5 ont répondu au bosutinib avec une réponse cytogénétique majeure.

La mutation F359C/V a été mise en évidence chez 5 patients (6%) et 3 d'entre eux ont obtenu une rémission cytogénétique majeure avec le bosutinib.

Une analyse post hoc a été réalisée dans la sous-population de patients dite avec un besoin médical non couvert c'est-à-dire patients résistants ou intolérants à un ou plusieurs ITK actuellement disponibles (imatinib, nilotinib ou dasatinib). Les résultats suggérés par cette analyse sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 – Résultats d'efficacité dans la sous-population de patients avec un besoin médical non couvert

Groupe de traitement	LMC PC en 2ème ligne	LMC PC en 3ème ligne	LMC PA	LMC PB
Nombre de patients	15	21	5	11
RCyM (n)	9	9	3	2
Autres paramètres d'efficacité	3 RMC 1RMM 4 RCyC 1 RCyP	2 RMC 1 RMM 4 RCyC 2 RCyP	1 RMC 2 RCyC 1 RHM	2 RCyC 1 RHM

8.1.2 Autres données

Une étude (3000-WW) de phase III ouverte randomisée a comparé le bosutinib à l'imatinib chez 460 patients atteints de LMC en phase chronique non précédemment traitée. Les patients ont été randomisés suivant un rapport de 1:1 pour être traités soit par bosutinib 500 mg une fois par jour soit par imatinib 400 mg une fois par jour.

L'objectif principal était d'établir la supériorité en termes de pourcentage de réponse cytogénétique complète (RCyC) à 1 an. Cet objectif principal n'a pas été atteint puisque la supériorité du bosutinib sur l'imatinib n'a pas été démontrée : RCyC : 70% versus 67,9%, $p=0,601$.

8.2 Tolérance & Effets indésirables

Dans la population atteinte de LMC en phase chronique ayant reçu un traitement antérieur par imatinib puis dasatinib ou nilotinib ($n = 110$), la fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 21,2%. Dans l'ensemble, les événements indésirables ont été essentiellement hématologiques (thrombopénie : 4,2% et neutropénie : 3,4%) et digestifs (vomissements : 1,7%).

8.3 Résumé & discussion

Les données évaluant l'apport thérapeutique de BOSULIF (bosutinib) comme traitement de recours de la LMC sont limitées et s'appuient sur une étude (étude 200-WW) de phase I/II non comparative.

Cette étude a dans un premier temps (étude de phase I) inclus 18 patients. Elle a permis la définition de la dose de 500 mg /jour comme ayant le meilleur rapport efficacité – tolérance. Dans la phase II, 553 patients ont reçu cette dose, pouvant éventuellement être augmentée à 600 mg/jour en cas d'efficacité insuffisante et éventuellement diminuée jusqu'au plancher de 300 mg /jour en cas d'intolérance.

Dans la cohorte de patients en échec à un traitement antérieur ayant comporté imatinib et dasatinib ou nilotinib en phase chronique de la LMC ($n=110$) et correspondant à la population retenue par l'AMM pour cette phase, la réponse cytogénétique majeure (réponse cytogénétique complète ou partielle) à la semaine 24 a été observée dans 26,9% des cas. La cohorte des patients en échec à un traitement par imatinib seul n'a pas été retenue par l'AMM faute de comparaison à des médicaments déjà disponibles en seconde intention (nilotinib et nilotinib).

Dans les phases avancées de la LMC en échec à un traitement antérieur par imatinib au minimum (phase accélérée $n=69$; phase blastique $n=54$) le pourcentage de réponse cytogénétique majeure à la semaine 24 a été observé dans environ un tiers des cas.

Les données de tolérance sont limitées. Chez les 110 patients atteints de LMC en phase chronique ayant reçu un traitement antérieur par imatinib et dasatinib ou nilotinib, la fréquence des arrêts de traitement pour événement indésirable a été de 21,2% et les principaux événements ont été hématologiques (thrombopénie et neutropénie) et digestifs (vomissements).

8.4 Programme d'études

L'AMM de BOSULIF est conditionnée à la réalisation d'une étude de sécurité post-AMM (PASS). Il s'agit d'une étude multicentrique ouverte non comparative dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de bosutinib chez des patients atteints de LMC Ph+ précédemment traités par un ou plusieurs ITK et pour lesquels imatinib, nilotinib et dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés. Le rapport final de l'étude clinique est attendu pour septembre 2018.

9 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

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

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

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

¹ ESMO (European Society for Medical Oncology). Bacarani M, Pileri S, Steegmann JL, *et al.* Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii72-7.

² ELN (European LeukemiaNet). Bacarani M, Deininger MW, Rosti G, *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013 Jun 26. [Epub ahead of print].

³ NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Chronic Myelogenous Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 3.2013. Novembre 2012.

10 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

10.1 Service Médical Rendu

- ▶ La leucémie myéloïde chronique (LMC) engage le pronostic vital.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de BOSULIF est important.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique de la LMC à visée curative.
- ▶ BOSULIF constitue un traitement de recours, lorsque l'imatinib (GLIVEC), le nilotinib (TASIGNA) et le dasatinib (SPRYCEL) ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.
- ▶ Il existe une alternative médicamenteuse disposant d'une AMM représentée par le ponatinib (ICLUSIG) à ce stade de la maladie. Il existe une alternative thérapeutique non médicamenteuse, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, mais qui ne peut être envisagée que pour certains patients, notamment le sujet jeune possédant un donneur HLA identique

▶ Intérêt de santé publique :

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

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

Au vu des données des essais cliniques disponibles, pour la sous-population de patients atteints de LMC chromosome philadelphie positive (Ph+) en phase chronique (PC), en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB) précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase (imatinib, nilotinib ou dasatinib), il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie pour la spécialité BOSULIF par rapport à ces traitements.

BOSULIF pourrait être une alternative pour les patients pour lesquels ces derniers ne sont pas considérés comme des traitements appropriés. Mais, cette spécialité n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BOSULIF est important dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données limitées à une étude de phase I/II non comparative, la Commission considère que BOSULIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la LMC en phase chronique, en phase accélérée et en crise blastique précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés.

10.3 Population cible

En France, l'incidence de la LMC est estimée entre 1 et 2 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants⁴, soit 656 à 1 312 nouveaux cas par an, sur la base d'une population française de 65 586 000 habitants au 1^{er} janvier 2013⁵. Le chromosome Ph+ est retrouvé dans plus de 95% des cas de LMC⁶, soit 623 à 1 246 nouveaux cas par an. En pratique, les patients éligibles à un traitement par BOSULIF sont ceux en échec de traitement à deux ITK (incluant l'imatinib, le nilotinib et/ou le dasatinib). L'échec de traitement est ici défini par l'arrêt de traitement toutes causes (notamment résistance et intolérance).

LMC Ph+ en phase chronique :

Environ 97% des cas de LMC sont diagnostiqués en phase chronique⁴, soit 604 à 1 209 nouveaux cas par an. Trois stratégies sont envisageables :

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

Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1^{ère} ligne est estimé entre 14 et 21%^{7,8}. Le taux d'échec de traitement sous nilotinib en 2^{ème} ligne après échec à l'imatinib est estimé à 45%⁹. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 38 à 114 patients par an seraient éligibles à un traitement par BOSULIF en 3^{ème} ligne.

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

Le taux d'échec de traitement sous imatinib en 1^{ère} ligne est estimé entre 14 et 21%. Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2^{ème} ligne après échec à l'imatinib est estimé à 46%¹⁰. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 39 à 117 patients par an seraient éligibles à un traitement par BOSULIF en 3^{ème} ligne.

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

Le taux d'échec de traitement sous nilotinib en 1^{ère} ligne est estimé entre 16 et 18%⁸. Le taux d'échec de traitement sous dasatinib en 2^{ème} ligne après échec au nilotinib est estimé entre 46 et 82%^{11,12}. Si tous les patients en phase chronique bénéficiaient de cette stratégie, 45 à 179 patients par an seraient éligibles à un traitement par BOSULIF en 3^{ème} ligne.

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

LMC Ph+ en phase accélérée et en crise blastique :

Environ 3% des cas de LMC sont diagnostiqués en phase accélérée ou en crise blastique⁴, soit 20 à 39 nouveaux cas par an. Dans cette sous-population, le taux d'échec de traitement aux ITK peut être estimé à environ 50%.

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

Au total, la population cible de patients éligibles à un traitement par BOSULIF peut être estimée entre 50 et 200 patients par an.

⁴ SFH. Référentiel 2009.

⁵ INSEE. Évolution de la population jusqu'en 2013.

⁶ EMA. EPAR from the CHMP on BOSULIF. EMA/70979/2013. 2013.

⁷ O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, *et al.* Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004. [étude IRIS].

⁸ Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, *et al.* Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2251-9. [étude ENESTnd].

⁹ Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, *et al.* Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2542-51.

¹⁰ Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, *et al.* Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica.* 2010;95(2):232-40.

¹¹ Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, *et al.* Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood.* 2007;109(2):497-9.

¹² Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, *et al.* The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood.* 2009;114(20):4361-8.

11 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

► Conditionnements

Les conditionnements de BOSULIF ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, 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 de 1 mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

► Taux de remboursement proposé : 100%

ANNEXE

Tableau 1: Réponse hématologique au traitement

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

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

Tableau 2: Réponses cytogénétiques au traitement

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

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

Tableau 3: Réponses moléculaires au traitement

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