

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
10 juillet 2019***Date d'examen par la Commission : 22 mai 2019**L'avis de la Commission adopté le 12 juin 2019
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 10 juillet 2019.****bosutinib*****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

Code ATC	L01XE14 (Inhibiteurs des protéines kinases)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« BOSULIF est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC) nouvellement diagnostiquée. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>En prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité du bosutinib par rapport à l'imatinib en termes de réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois (critère de jugement principal) et de réponse cytogénétique sur 12 mois, - l'absence de démonstration d'un gain sur les autres critères de jugement notamment la durée de la réponse moléculaire majeure, la survie globale (données immatures), - le recul limité des données disponibles (1 an contre un suivi de plus de 10 ans pour l'imatinib), - l'absence de comparaison directe au nilotinib (AMM datant de 20 décembre 2010), autre alternative disponible en première ligne ayant déjà démontré une supériorité versus imatinib sur la RMM à 12 mois, - le profil de tolérance (augmentation des événements indésirables de grades ≥ 3 sous bosutinib par rapport à ceux sous imatinib : 56% versus 41,9%), <p>la Commission considère que BOSULIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.</p>
ISP	BOSULIF n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	BOSULIF est une alternative en première intention pour le traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 27 mars 2013 (patients prétraités) AMM conditionnelle avec engagement du laboratoire de mener à son terme une 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 en mai 2022 au plus tard (la date initiale du 30 septembre 2018 a été prolongée).</p> <p>Rectificatif l'extension d'indication actuelle : 23 avril 2018 (patients naïfs)</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.</p>
Classification ATC	<p>2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéines kinases L01XE14 Bosutinib</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et des divers services publics, des spécialités BOSULIF (bosutinib), comprimés pelliculés, dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC) nouvellement diagnostiquée.

Le bosutinib, principe actif de BOSULIF, est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) qui inhibe la protéine kinase anormale BCR-ABL1, à l'origine de la leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie positif (Ph+).

Pour rappel, les spécialités BOSULIF 100 et 500 mg sont déjà indiquées dans le traitement des patients adultes atteints de LMC 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. Dans son avis du 19 février 2014, la Commission a attribué à BOSULIF un SMR important et une ASMR V dans cette indication.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **BOSULIF est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC) nouvellement diagnostiquée.**

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. »

04 POSOLOGIE

« LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée

La dose recommandée est de 400 mg de bosutinib une fois par jour. »

Ajustements posologiques

[...]

Dans l'étude de phase 3 menée chez des patients atteints de LMC-PC nouvellement diagnostiquée ayant débuté le traitement par bosutinib à 400 mg, 46 patients (17,2 %) au total ont reçu des augmentations de dose jusqu'à 500 mg. De plus, 5,6 % des patients du groupe de traitement par bosutinib ont reçu d'autres augmentations de dose jusqu'à 600 mg.

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

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 une dose réduite d'un palier de 100 mg une fois par jour après résolution de la toxicité. Si cliniquement indiqué, une nouvelle augmentation peut être envisagée à la dose reçue avant la réduction de la dose en une prise une fois par jour (voir rubrique 4.4 du RCP). Des doses inférieures à 300 mg/jour ont été utilisées chez certains patients. Toutefois, l'efficacité n'a pas été établie.

Élévation 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 rubrique 4.4 du RCP).

Diarrhée : en cas de diarrhée de grade 3-4 selon la classification NCI Critères de Terminologie Communs pour les Événements Indésirables (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 rubrique 4.4 du RCP).

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

<p>PNN^a < 1,0 x 10⁹/l</p> <p>et/ou</p> <p>Plaquettes < 50 x 10⁹/l</p>	<p>Interrompre le traitement par bosutinib jusqu'à l'obtention d'une numération avec des PNN ≥ 1,0 x 10⁹/l et un taux de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/l.</p> <p>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 après la résolution de l'évènement.</p> <p>En cas de rechute de la cytopénie, réduire la dose d'un palier supplémentaire de 100 mg et reprendre le traitement après la résolution de l'évènement.</p> <p>Des doses inférieures à 300 mg/jour ont été utilisées. Toutefois, l'efficacité n'a pas été établie.</p>
--	--

^a PNN = polynucléaires neutrophiles

Populations spécifiques

Cf. RCP. »

05 BESOIN MEDICAL

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant aux syndromes myéloprolifératifs. Elle est caractérisée, dans 95 % des cas, par la présence d'un chromosome Philadelphie (Ph+) correspondant à une translocation t(9;22)(q34;q11). Cette translocation est à l'origine d'un gène de fusion BCR-ABL1 traduit en une protéine chimérique à fonction tyrosine kinase dérégulée. La phosphorylation anormale des substrats de cette oncoprotéine est responsable d'un défaut d'apoptose, défaut d'adhésion et de la prolifération importante des cellules myéloïdes dans la moelle osseuse, le sang et la rate^{1,2}.

La LMC est une maladie rare avec une incidence chez l'adulte estimée entre 1 et 1,5 cas pour 100 000 personnes par an².

Sans traitement, la LMC progresse généralement dans les 3 à 5 ans en crise blastique, fréquemment précédée d'une phase accélérée. Au stade de crise blastique, la durée médiane de survie est de l'ordre de 3 à 6 mois.

L'objectif du traitement médicamenteux en phase chronique est l'obtention et le maintien d'une réponse optimale pour empêcher le passage aux phases suivantes. Chez les patients présentant une réponse optimale, l'espérance de vie est comparable à celle de la population générale.

Des données préliminaires suggèrent l'intérêt d'une réponse moléculaire profonde prolongée en vue d'un éventuel arrêt de traitement sous TKI de seconde génération³.

L'arrivée de GLIVEC (imatinib) en 2001 (AMM datant 07/11/2001) a représenté une avancée majeure dans le traitement de la LMC.

Les données de suivi à 11 ans de l'étude pivot IRIS indiquent un taux de survie de 83,3%⁴. Une autre étude ayant évalué différents traitements à base de GLIVEC montre un taux de survie de 82% après un suivi médian de 9,5 ans⁵

À ce jour, sont disponibles en France pour le traitement de la LMC en première ligne, l'imatinib (GLIVEC) et le nilotinib (TASIGNA). A noter que le dasatinib (SPRYCEL) dispose d'une indication

¹ Société Française d'Hématologie. La leucémie myéloïde chronique. Information Patient. Disponible en ligne : http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/Leucemie_myeloide_chronique2.pdf

² Orphanet. Leucémie myéloïde chronique. Disponible en ligne : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=521

³ Hochhaus, A., Saussele, S., Rosti, G., et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv41-iv51

⁴ Hochhaus, A., Larson, R. A., Guilhot, F., et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(10):917-927

⁵ Hehlmann, R., Lauseker, M., Saussele, S., et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia.* 2017;31(11):2398-2406.

en première ligne de la LMC mais n'a pas été admis au remboursement pour des raisons de tolérance.

Compte tenu de ces alternatives, le besoin médical est considéré comme couvert chez les patients nouvellement diagnostiqués en phase chronique de LMC Ph+.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Nom de spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis (motif)	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
GLIVEC (imatinib) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Glivec est indiqué dans le traitement des patients adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.	17 octobre 2018 (Avis RI)	Important	NA	Oui
TASIGNA (nilotinib) <i>Novartis Pharma</i>	Oui	Tasigna est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positif en phase chronique nouvellement diagnostiquée.	6 avril 2011	Important	Compte tenu d'une démonstration de supériorité de TASIGNA par rapport à l'imatinib sur un critère intermédiaire biologique (réponse moléculaire majeure) mais avec un recul limité à un an, la Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel des données, TASIGNA apporte une ASMR mineure (niveau IV) par rapport à l'imatinib en termes d'efficacité dans le traitement de première ligne de la LMC en phase chronique chromosome Philadelphie positif.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que le dasatinib (SPRYCEL) dispose d'une indication en première ligne de la LMC mais n'a pas été admis au remboursement pour des raisons de tolérance⁶ ; il n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

La greffe de moelle osseuse ne représente pas un comparateur non médicamenteux pertinent en première ligne de traitement de la LMC en phase chronique ; elle est réservée à des situations de

⁶ La demande examinée par la Commission de la transparence le 04/01/2012 et ayant donné lieu à un projet d'avis adopté le 18/01/2012 a été retirée par le demandeur

rechutes de LMC avancée où la maladie ne peut pas être contrôlée par des inhibiteurs de tyrosine kinase.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de BOSULIF sont l'imatinib (GLIVEC) et le nilotinib (TASIGNA).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser la date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Royaume-Uni	Oui	Indications de l'AMM
Allemagne	Oui	Indications de l'AMM
Pays-Bas	Oui	1 ^{ère} ligne de traitement
Belgique	Evaluation en cours	1 ^{ère} ligne de traitement
Espagne	Evaluation en cours	Indications de l'AMM
Italie	Evaluation en cours	Indications de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

- les données de l'étude pivot BFORE, de phase III ouverte, comparative versus imatinib dans le traitement des patients adultes avec une LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée,
- une étude BELA comparative versus imatinib conduite avec une posologie de 500 mg/jour pour bosutinib différente de celle de l'AMM en 1^{ère} ligne (400 mg) ; elle ne sera donc pas retenue.
- des données de comparaison indirecte (cf. chapitre dédié)

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude BFORE (AV001)

REFERENCE	Etude BFORE (AV001) <i>Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol. 2018 Jan 20;36(3):231-237.</i>
Objectif principal	Comparer la proportion de patients ayant atteint une réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois (48 semaines) dans le groupe bosutinib par rapport aux patients du groupe imatinib chez des patients adultes avec une LMC Ph+ en phase chronique (PC) nouvellement diagnostiquée et avec des transcrits b2a2 et/ou b3a2
Méthode	Etude de phase 3, de supériorité, internationale, multicentrique, randomisée (ratio 1 :1), en ouvert
Date, durée	15 juillet 2014 (1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient) – 11 août 2016 (dernière visite du dernier patient) L'analyse présentée ci-après correspond aux données à 12 mois (date de gel des données : 11 août 2016). Une analyse de suivi supplémentaire présentant des données à 18 mois (date de gel des données : février 2017) est également fournie. Une autre analyse de suivi supplémentaire présentant des données avec un suivi minimum de 24 mois (date de gel des données : 12 juillet 2017) est disponible.
Cadre et de lieu de l'étude	156 centres répartis dans les pays suivants : Australie, Belgique, Canada, République tchèque, Danemark, Finlande, France, Allemagne, Hongrie, Israël, Espagne,

		Mexique, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Singapour, Slovaquie, Afrique du Sud, Corée du sud, Espagne, Suède, Taïwan, Thaïlande, Ukraine, UK et US.
Population	Principaux Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> Diagnostic moléculaire de LMC en PC ≤ 6 mois (à partir du diagnostic initial) <ul style="list-style-type: none"> Diagnostic de LMC en PC avec confirmation moléculaire par la détection du réarrangement BCR-ABL au screening (une évaluation cytogénétique du chromosome Ph n'était pas requise pour l'inclusion) ; le diagnostic de LMC en PC était défini par l'ensemble des critères ELN suivants : <ol style="list-style-type: none"> < 15% de blastes dans le sang périphérique et la moelle osseuse < 30% de blastes et promyélocytes dans le sang périphérique et la moelle osseuse < 20% de basophiles dans le sang périphérique Taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100\ 000/mm^3$) Pas de signe de maladie extra-médullaire à l'exception d'une hépatosplénomégalie ; ET Pas d'antécédent de diagnostic de LMC en PA ou CB NB : Le statut Ph était évalué au screening. Les patients Ph+ et Ph- pouvaient être inclus car le diagnostic était réalisé par confirmation moléculaire. Ce choix a été fait pour améliorer l'accès au traitement des patients nouvellement diagnostiqués et pour faciliter leur inclusion. Fonction hépatique et rénale adéquates définies par : <ul style="list-style-type: none"> ASAT et ALAT $\leq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale ou ≤ 5 fois la limite supérieure de la normale si imputable à l'atteinte hépatique de la leucémie Bilirubine totale $\leq 2,0$ fois la limite supérieure de la normale (sauf en cas d'association à un syndrome de Gilbert) Créatinine $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale Statut ECOG 0 ou 1 Age ≥ 18 ans
	Principaux Critères d'exclusion	<ol style="list-style-type: none"> Tout antécédent de traitement médical pour une LMC, incluant les inhibiteurs de tyrosine kinase, à l'exception des traitements par hydroxyurée et/ou anagrélide qui étaient autorisés jusqu'à 6 mois avant l'inclusion dans l'étude dans les pays pour lesquels ils disposent d'une autorisation Toute implication du système nerveux central, y compris leucémie avec atteintes leptoméningées (antécédent ou actuelle) Maladie extra-médullaire uniquement Chirurgie importante ou radiothérapie dans les 14 jours précédant la randomisation Traitements concomitants connus susceptible d'allonger l'intervalle QT Antécédent de maladie cardiaque cliniquement importante ou non contrôlée⁷ Séropositivité, hépatite B, hépatite C, cirrhose ou signes d'une maladie hépatique décompensée. NB : les patients avec une hépatite B infra-clinique résolue pouvaient être inclus Affections gastro-intestinales cliniquement importante récente ou actuelle (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, antécédent de gastrectomie partielle ou totale) Antécédent d'autre cancer au cours des 5 dernières années, à l'exception des carcinomes basocellulaires, des carcinomes cervicaux in situ ou des cancers de stade 1 ou 2 considérés comme ayant été traités de façon adéquate et en rémission complète depuis au moins 12 mois Hypomagnésémie incontrôlée ou hypokaliémie non corrigée en raison d'effet potentiel sur l'intervalle QT
Schéma de l'étude		<p>Les patients éligibles étaient randomisés selon un ratio 1:1 dans le groupe bosutinib ou dans le groupe imatinib.</p> <p>La randomisation était stratifiée sur le score Sokal (faible risque [$<0,8$], risque intermédiaire [$0,8 - 1,2$] et risque élevé [$> 1,2$]) et la région géographique.</p> <p>Plusieurs périodes étaient ensuite définies :</p> <ol style="list-style-type: none"> Période principale de traitement (durée : 12 mois) <p>Au cours de cette période, les patients avaient des visites aux semaines 1 (J1 et J7 de traitement), 4, 8, 12, 16, 20 et 24, puis tous les 3 mois jusqu'à 48 semaines. Des échantillons de moelle osseuse étaient prélevés tous les 3 mois jusqu'à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure⁸. Ensuite, des échantillons étaient prélevés uniquement en cas de situation clinique indiquée (par exemple, suspicion de</p>

⁷ Insuffisance cardiaque congestive, angine de poitrine non contrôlée ou hypertension au cours des 3 derniers mois, IDM (au cours des 12 derniers mois), arythmie ventriculaire cliniquement importante, diagnostic ou suspicion d'allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis ou allongement de l'intervalle QTc, syncope.

⁸ Définie par BCR-ABL $\leq 0,1\%$ sur l'échelle internationale évalué par RQ-PCR (au moins 9 800 ABL analysés).

	<p>progression). Des échantillons de sang périphérique étaient prélevés aux semaines 12, 24, 36 et 48.</p> <p>2. Période d'extension (en cours) Après la période principale de traitement, il était prévu que tous les patients soient traités et/ou suivi jusqu'à 5 ans environ après la randomisation ou jusqu'à l'arrêt de l'étude. Au cours de cette période, les patients continuaient à recevoir le traitement reçu au cours de la période principale de traitement. Les patients ayant arrêté le traitement en raison d'une progression de la maladie ou d'une intolérance au traitement devaient être suivis tous les 3 mois pour la survie ou la progression de la maladie jusqu'à 5 ans environ après la randomisation ou jusqu'à l'arrêt de l'étude.</p>																		
<p>Traitements étudiés</p>	<ul style="list-style-type: none"> • groupe bosutinib : 400 mg par jour par voie orale La dose choisie dans l'étude BFORE fait suite aux résultats d'une étude pharmacocinétique et de l'étude BELA ayant montré qu'une adaptation de la dose quotidienne de bosutinib à 400 mg en traitement de 1^{ère} ligne des patients avec une LMC en PC permettait d'avoir une meilleure tolérance et par conséquent une meilleure exposition des patients au traitement tout en ayant la même efficacité qu'une dose quotidienne de 500 mg. La dose quotidienne de 400 mg est celle retenue dans le RCP pour le traitement des patients en 1^{ère} ligne. • groupe imatinib : 400 mg par jour par voie orale, correspondant à la dose recommandée dans le RCP. Imatinib est le traitement le plus fréquemment utilisé en 1^{ère} ligne chez les patients avec une LMC Ph+ en PC (80% dans le registre EUTOS³⁶). <p>Le protocole de l'étude prévoyait une possible augmentation ou réduction de doses respectivement en cas de réponse non satisfaisante ou de toxicité. Les modifications de doses pouvaient être réalisées au 3^{ème} mois et au 6^{ème} mois en accord avec les critères du protocole.</p> <p>Tableau 1. Modifications de dose autorisée pour bosutinib et imatinib</p> <table border="1" data-bbox="507 1093 1353 1375"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bosutinib (mg/jour)</th> <th>Imatinib (mg/jour)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2^{ème} augmentation de dose (+2)</td> <td>600</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td>1^{ère} augmentation de dose (+1)</td> <td>500</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td>Dose initiale</td> <td>400</td> <td>400</td> </tr> <tr> <td>1^{ère} réduction de dose (-1)</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>2^{ème} réduction de dose (-2)</td> <td>Sujet à l'autorisation du sponsor</td> <td>Non autorisé</td> </tr> </tbody> </table>		Bosutinib (mg/jour)	Imatinib (mg/jour)	2 ^{ème} augmentation de dose (+2)	600	800	1 ^{ère} augmentation de dose (+1)	500	600	Dose initiale	400	400	1 ^{ère} réduction de dose (-1)	300	300	2 ^{ème} réduction de dose (-2)	Sujet à l'autorisation du sponsor	Non autorisé
	Bosutinib (mg/jour)	Imatinib (mg/jour)																	
2 ^{ème} augmentation de dose (+2)	600	800																	
1 ^{ère} augmentation de dose (+1)	500	600																	
Dose initiale	400	400																	
1 ^{ère} réduction de dose (-1)	300	300																	
2 ^{ème} réduction de dose (-2)	Sujet à l'autorisation du sponsor	Non autorisé																	
<p>Critères de jugement</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="311 1375 496 1514"> <p>Principal</p> </td> <td data-bbox="496 1375 1444 1514"> <p>Réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois⁹, définie par un ratio BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% sur l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport à la baseline standardisée), évalué par PCR quantitative en temps réel avec l'analyse d'au moins 3 000 transcrits ABL par le laboratoire central.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="311 1514 496 1953"> <p>Secondaires hiérarchisés</p> </td> <td data-bbox="496 1514 1444 1953"> <ol style="list-style-type: none"> 1. Réponse cytogénétique complète (RCyC) sur 12 mois¹⁰ 2. RMM sur 18 mois (non présentées - les données n'étaient pas suffisamment matures car tous les patients, encore sous traitement et n'ayant pas encore atteint une RMM, n'avaient pas réalisé leur visite à 18 mois) 3. Durée de la RMM, définie par la durée entre la 1^{ère} date à laquelle une RMM était atteinte et la date de perte de la RMM ou de progression. Une perte de RMM était définie par un ratio BCR-ABL > 0,1% associé à une augmentation à minima d'un facteur 5 du ratio BCR-ABL par rapport à la valeur la plus faible atteinte jusqu'à cette date. La perte d'une RMM devait être confirmée par 2 évaluations à au moins 28 jours d'intervalle. Les patients qui arrêtaient leur traitement suite à une progression de la maladie ou qui décédaient d'une progression de la maladie dans les 28 jours suivant la dernière dose étaient considérés comme ayant perdu leur RMM. Les patients qui n'avaient pas de perte de RMM étaient censurés à la date de la dernière évaluation moléculaire. 4. Durée de la RCyC, définie par la durée entre la 1^{ère} date à laquelle une RCyC </td> </tr> </table>	<p>Principal</p>	<p>Réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois⁹, définie par un ratio BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% sur l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport à la baseline standardisée), évalué par PCR quantitative en temps réel avec l'analyse d'au moins 3 000 transcrits ABL par le laboratoire central.</p>	<p>Secondaires hiérarchisés</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Réponse cytogénétique complète (RCyC) sur 12 mois¹⁰ 2. RMM sur 18 mois (non présentées - les données n'étaient pas suffisamment matures car tous les patients, encore sous traitement et n'ayant pas encore atteint une RMM, n'avaient pas réalisé leur visite à 18 mois) 3. Durée de la RMM, définie par la durée entre la 1^{ère} date à laquelle une RMM était atteinte et la date de perte de la RMM ou de progression. Une perte de RMM était définie par un ratio BCR-ABL > 0,1% associé à une augmentation à minima d'un facteur 5 du ratio BCR-ABL par rapport à la valeur la plus faible atteinte jusqu'à cette date. La perte d'une RMM devait être confirmée par 2 évaluations à au moins 28 jours d'intervalle. Les patients qui arrêtaient leur traitement suite à une progression de la maladie ou qui décédaient d'une progression de la maladie dans les 28 jours suivant la dernière dose étaient considérés comme ayant perdu leur RMM. Les patients qui n'avaient pas de perte de RMM étaient censurés à la date de la dernière évaluation moléculaire. 4. Durée de la RCyC, définie par la durée entre la 1^{ère} date à laquelle une RCyC 														
<p>Principal</p>	<p>Réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois⁹, définie par un ratio BCR-ABL/ABL ≤ 0,1% sur l'échelle internationale (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport à la baseline standardisée), évalué par PCR quantitative en temps réel avec l'analyse d'au moins 3 000 transcrits ABL par le laboratoire central.</p>																		
<p>Secondaires hiérarchisés</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Réponse cytogénétique complète (RCyC) sur 12 mois¹⁰ 2. RMM sur 18 mois (non présentées - les données n'étaient pas suffisamment matures car tous les patients, encore sous traitement et n'ayant pas encore atteint une RMM, n'avaient pas réalisé leur visite à 18 mois) 3. Durée de la RMM, définie par la durée entre la 1^{ère} date à laquelle une RMM était atteinte et la date de perte de la RMM ou de progression. Une perte de RMM était définie par un ratio BCR-ABL > 0,1% associé à une augmentation à minima d'un facteur 5 du ratio BCR-ABL par rapport à la valeur la plus faible atteinte jusqu'à cette date. La perte d'une RMM devait être confirmée par 2 évaluations à au moins 28 jours d'intervalle. Les patients qui arrêtaient leur traitement suite à une progression de la maladie ou qui décédaient d'une progression de la maladie dans les 28 jours suivant la dernière dose étaient considérés comme ayant perdu leur RMM. Les patients qui n'avaient pas de perte de RMM étaient censurés à la date de la dernière évaluation moléculaire. 4. Durée de la RCyC, définie par la durée entre la 1^{ère} date à laquelle une RCyC 																		

⁹ Une RMM atteinte puis perdue avant la visite à 12 mois était considérée comme une non réponse.

¹⁰ Une RCyC atteinte puis perdue avant la visite à 12 mois était considérée comme une réponse

		<p>était atteinte et la date de perte de la RCyC ou une progression</p> <p>Une perte de RCyC était définie par au moins une métaphase avec Ph+ lors de l'analyse de < 100 métaphases. La perte d'une RCyC devait être confirmée par 2 évaluations à au moins 28 jours d'intervalle. Les patients qui arrêtaient leur traitement suite à une progression de la maladie ou qui décédaient d'une progression de la maladie dans les 28 jours suivant la dernière dose étaient considérés comme ayant perdu leur RCyC. Les patients qui n'avaient pas de perte de RCyC étaient censurés à la date de la dernière évaluation cytogénétique. A noter qu'une fois la RMM atteinte, la RCyC est imputée à n'importe quelle date à laquelle la RMM avait été atteinte.</p> <p>5. Survie sans événement, définie par le délai entre la randomisation et la survenue du premier des événements suivants pendant le traitement : décès quelle que soit la cause, évolution en phase accélérée ou crise blastique, perte d'une réponse hématologique complète¹¹, perte d'une RCyC¹², et pour les patients n'ayant pas atteint une réponse hématologique complète, un doublement du nombre de globules en l'espace d'au moins 1 mois, avec la seconde valeur > 20 x 10⁹/L et maintenu pendant au moins 2 semaines.</p> <p>Les patients sans événements étaient censurés à la date de la dernière évaluation cytogénétique ou hématologique.</p> <p>6. Survie globale, définie par le délai entre la randomisation et le décès du patient, quelle que soit la cause.</p> <p>Les patients toujours en vie à la date de l'analyse étaient censurés à la dernière date à laquelle ils étaient connus comme étant vivant.</p>
	Autres	<ul style="list-style-type: none"> • RMM à 3, 6, 9 et 18 mois • RMM à 12 mois dans la population de patients Ph non restreinte (i.e. Ph+ et Ph-) • Délai d'obtention d'une RMM • Réponse hématologique complète confirmée cumulée dans la population de patients Ph non restreinte (i.e. Ph+ et Ph-) • Délai d'obtention d'une RCyC • Délai de progression vers une PA ou de transformation en CB • Emergence de mutations BCR-ABL et corrélation avec la réponse au traitement dans les groupes imatinib et bosutinib • <i>Patient-reported outcomes</i> (PRO) : Fact-Leu et EQ-5D
Calcul du nombre de sujets nécessaires		<p>Il a été calculé qu'il était nécessaire d'inclure un nombre total de 500 patients avec une LMC Ph+ ayant un transcrite b2a2 et/ou b3a2 pour disposer d'une puissance d'au moins 90% afin de détecter une différence d'au moins 15% en termes de RMM à 12 mois (en supposant une RMM de 25% dans le groupe imatinib et de 40% dans le groupe bosutinib), avec un risque alpha unilatéral de 2,5%, et prenant en compte une analyse intermédiaire pour futilité après un suivi adéquat de 33% des patients et une seconde analyse intermédiaire pour futilité après un suivi adéquat de 66% des patients (fonction de dépense du risque beta d'O'Brien-Fleming).</p> <p>Comme le diagnostic de LMC était confirmé par la présence du transcrite BCR-ABL et que le statut Ph n'était pas nécessaire pour la randomisation, le statut Ph- a été identifié rétrospectivement après l'inclusion. Par conséquent, il a été estimé qu'un total de 530 patients Ph+ et Ph- devait être randomisé dans l'étude.</p>
Méthode d'analyse statistique		<p>Analyses intermédiaires :</p> <p>Deux analyses intermédiaires étaient prévues au protocole lorsqu'environ 33% et 66% des premiers patients Ph+ randomisés avec un transcrite b2a2 ou b3a2 avaient un suivi adéquat. Ces analyses intermédiaires prévoyaient un arrêt de l'étude pour des raisons de futilité exclusivement. Ces analyses intermédiaires ont été réalisées respectivement le 14 janvier 2016 et le 27 avril 2016.</p> <p>Analyse du critère de jugement principal :</p> <p>L'analyse du critère principal a été réalisée dans la population ITT modifiée. L'évaluation de la réponse moléculaire majeure dans la population évaluable était une analyse de support et dans la population ITT, une analyse exploratoire. Des analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole sur la RMM à 12 mois en fonction des facteurs de stratification : score Sokal au screening et la région géographique.</p> <p>Analyse des critères de jugement secondaires :</p> <p>L'analyse des critères de jugement secondaires a été réalisée dans la population ITT</p>

¹¹ Définie par une évaluation hématologique de non réponse hématologique complète [PC, PA ou CB] confirmée par 2 évaluations à au moins 4 semaines d'intervalle.

¹² Défini comme ≥ 1 Ph + sur <100 métaphases et confirmé par une analyse cytogénétique avec un suivi au moins 1 mois plus tard

modifiée à l'exception de l'évaluation de la durée de la réponse moléculaire, et de la survie globale, aussi évaluée dans la population ITT.

Afin de contrôler le risque d'erreur globale de type I, les critères de jugement ont été hiérarchisés définissant ainsi 3 familles d'hypothèses : principale, secondaire « court terme » (RMM et RCyC), secondaire « long terme » (OS, EFS). Une procédure de *Gatekeeping* a été utilisée pour tester chaque famille de critères de façon séquentielle au seuil de signification unilatéral de 2,5%. La famille des critères secondaires « court terme » a fait l'objet d'un ajustement pour comparaisons multiples au moyen de la méthode de Bonferonni, celle des critères secondaires « long terme » d'un ajustement au moyen de la procédure de Holm (**Tableau 2**).

Tableau 2. Résumé des analyses statistiques réalisées pour le critère principal et les principaux critères secondaires

Type de critères	Critères	Méthode pour l'analyse	Test
Principal	- RMM à 12 mois	Test de CMH stratifié sur le score Sokal et la région géographique	Test unilatéral avec une significativité de 0,025 à la fin de la période de traitement principal
Secondaire « court terme »	- RCyC sur 12 mois - RMM à 18 mois	Test de CMH stratifié sur le score Sokal et la région géographique	En cas de significativité démontrée sur l'analyse principale, chaque critère était testé au seuil de signification de 0,0125 (unilatéral), seuil déterminé par la méthode de Bonferonni
Secondaire « long terme »	- EFS - OS	Test de Gray stratifié pour l'EFS et test du log-rank pour l'OS	Ces critères ont été testés en utilisant la procédure de Holm, soit : - Un seuil α unilatéral de 0,025 (si le RCyC à 12 mois et la RMM à 18 mois étaient significatifs au seuil de 0,0125) - Un seuil α unilatéral de 0,0125 (si seulement un des 2 critères étaient significatifs au seuil de 0,0125)

Cette approche séquentielle permet de contrôler le risque global d'erreur de type I au seuil unilatéral de 0,025.

Populations d'analyse

- Population ITT définie par l'ensemble des patients randomisés dans l'étude avec une LMC PC (i.e. un nombre de copies de BCR-ABL > 0, Ph+ et Ph-) et analysés dans le groupe de traitement assigné par randomisation.
- **Population ITT modifiée (mITT) définie par les patients randomisés dans l'étude avec une LMC Ph+ en PC et ayant un transcrit b2a2 et/b3a2 et un nombre de copies BCR-ABL à la baseline > 0** et analysés dans le groupe de traitement assigné par randomisation.
- Population de tolérance, définie par l'ensemble des patients, quel que soit leur statut Ph et ayant reçu au moins 1 dose de traitement et analysés dans le groupe de traitement effectivement reçu.
- Population évaluable définie par les patients répondant à l'ensemble des critères suivants :
 - Patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement
 - Sans déviation majeure au protocole
 - Ayant au moins une évaluation de la maladie post-baseline adéquate

Résultats :

Au total, 536 patients ont été randomisés dans l'étude (268 dans le groupe bosutinib et 268 dans le groupe imatinib) et représentent la population ITT.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients de la population étaient homogènes entre les deux groupes. Les patients avaient un âge médian de 53 ans (min.-max. : 18 – 84 ans), avec 81,5% des patients qui avaient moins de 65 ans. La majorité des patients était des hommes

(56,9%) et caucasien (77,4%), avait un score Sokal faible (38,8%) ou intermédiaire (40,2%) et score ECOG 0 (70,6%). Seuls 4,5% des patients avaient une maladie extra-médullaire.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (en ITT)

	Bosutinib N=246	Imatinib N=241
Age, années		
Moyenne ± ET	50,8 ± 15,51	51,2 ± 14,03
Médiane	52,0	53,0
Min.-Max.	18 - 84	19 - 84
Age, catégories, n (%)		
< 65 ans	198 (80,5)	199 (82,6)
≥ 65 ans	48 (19,5)	42 (17,4)
Sexe, n (%)		
Homme	142 (57,7)	135 (56,0)
Femme	104 (42,3)	106 (44,0)
Origine, n (%)		
Asiatique	30 (12,2)	30 (12,4)
Non caucasien	10 (4,1)	10 (4,1)
Caucasien	191 (77,6)	186 (77,2)
Autre	14 (5,7)	14 (5,8)
Manquant	1 (0,4)	1 (0,4)
IMC, kg/m²		
N ^{évalué}	243	239
Moyenne ± ET	26,64 ± 5,429	26,46 ± 5,568
Médiane	25,71	25,49
Min.-Max.	15,4 - 44,0	13,4 - 51,5
Risque Sokal à la randomisation, n (%)		
Faible (<0,8)	94 (38,2)	95 (39,4)
Intermédiaire (0,8 – 1,2)	101 (41,1)	95 (39,4)
Élevé (>1,2)	51 (20,7)	51 (21,2)
Région géographique, n (%)		
Etats-Unis, Canada, Europe de l'Ouest	137 (55,7)	135 (56,0)
Europe de l'Est, Amérique latine, Amérique du sud	74 (30,1)	73 (30,3)
Reste du monde	35 (14,2)	33 (13,7)
Score ECOG, n (%)		
0	174 (70,7)	170 (70,5)
1	72 (29,3)	70 (29,0)
Manquant	0	1 (0,4)
Statut du chromosome Philadelphie, n (%)		
Ph+	246 (100,0)	241 (100,0)
Ph-	0	0
Type de transcrite BCR-ABL, n (%)		
Typique*	246 (100,0)	241 (100,0)
Atypique	0	0
Maladie extra-médullaire, n (%)		
Oui	14 (5,7)	8 (3,3)
Non	231 (93,9)	230 (95,4)
Manquant	1 (0,4)	3 (1,2)
Antécédent de maladie cardiaque[‡], n (%)		
Oui	28 (11,4)	29 (12,0)
Non	218 (88,6)	212 (88,0)

* Transcrit BCR-ABL avec b2a2 et/ou b3a2 ; ‡ Information renseignée dans le *Case Report Form* lors du screening si le patient avait un antécédent de maladie coronaire. ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle.

- ▶ **Critère de jugement principal : réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois défini comme BCR-ABL ≤ 0,1 % (correspondant à une réduction ≥ 3 log par rapport aux valeurs de référence standard).**

La proportion de patients ayant eu une RMM à 12 mois a été de 47,2% (116/246) dans le groupe bosutinib versus 36,9% (89/241) dans le groupe imatinib soit une différence de 10 points en faveur du bosutinib (p=0,0100).

- ▶ **Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés**

- **Réponse cytogénétique complète (RCyC) sur 12 mois**

La proportion de patients ayant atteint une réponse cytogénétique complète sur 12 mois a été 77,2% dans le groupe bosutinib versus 66,4% dans le groupe imatinib (p=0,0037).

- **RMM sur 18 mois**

La RMM sur 18 mois n'a pas été évaluée lors de l'analyse avec une date de gel des données au 11 août 2016 car les données pour ce critère n'étaient pas encore suffisamment matures.

En l'absence de démonstration d'une supériorité du bosutinib sur imatinib sur la RMM sur 18 mois, la séquence hiérarchique s'interrompt à ce critère et aucune conclusion ne peut être tirée sur la durée de la RMM, la durée de la RCyC, la survie sans événement et la survie globale (les analyses exploratoires sur ces critères sont fournies en Annexe).

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en ouvert, de ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

8.2.1 Données de comparaison indirecte

Des comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAIC) utilisant à la fois une approche « avec ancrage » et « sans ancrage »¹³ ont été réalisées afin d'apparier les patients en fonction des caractéristiques de bases et en fonction des doses reçues dans l'étude BFORE avec celles reçues dans les études ENESTnd (nilotinib vs. imatinib) et DASISION (dasatinib vs. imatinib), en prenant en compte le pourcentage de patients autorisés à recevoir une augmentation de dose dans chaque étude.

Etant donné :

- l'impossibilité de l'approche avec ancrage à corriger les biais provenant d'un problème de validité interne à une étude (i.e. augmentation de dose d'imatinib)
- qu'aucune démonstration de résultat sur le critère survie globale dans l'étude de phase III BFORE n'est disponible suite à l'arrêt de séquence hiérarchique. De ce fait, on ne peut pas le considérer dans cette comparaison.
- l'intégration dans cette approche d'un comparateur (dasatinib) considéré comme non approprié par la CT (avis défavorable au remboursement en 1^{ère} ligne).

Ces comparaisons ne sont pas susceptibles d'apporter des éléments complémentaires pertinents à cette évaluation, et les résultats ne seront donc pas présentés.

¹³ Dans l'approche avec ancrage, la pondération est appliquée à l'ensemble des patients, quel que soit le traitement reçu, alors que dans l'approche sans ancrage, la pondération n'est appliquée qu'aux patients du bras d'intérêt et non aux patients du bras comparateur

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues de l'étude clinique

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 14,2% des patients du groupe bosutinib et de 10,6% des patients du groupe imatinib. Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquemment rapportés étaient une augmentation du taux des ALAT (4,9%) et une augmentation du taux des ASAT (2,2%) dans le groupe bosutinib et une thrombopénie (1,1%) et des myalgies (1,1%) dans le groupe imatinib.

La fréquence des EI graves a été de 20,1% des patients du groupe bosutinib 400 mg et de 17,0% des patients du groupe imatinib.

L'incidence des EI de grades ≥ 3 a été de 56% dans le groupe bosutinib et de 41,9% dans le groupe imatinib. Les EI de grade 3 les plus fréquemment rapportés (>10% des patients) étaient une augmentation du taux des ALAT (19,0%) dans le groupe bosutinib et une neutropénie (10,2%) dans le groupe imatinib.

Au total, 93,3% des patients du groupe bosutinib et 88,7% des patients du groupe imatinib ont présenté un EI considéré comme lié au traitement.

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (>5% des patients) dans le groupe bosutinib étaient une diarrhée (65,7%), des nausées (30,6%), une augmentation du taux des ALAT (28,4%), une thrombopénie (21,6%) et une augmentation du taux des ASAT (21,3%).

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés (>5% des patients) dans le groupe imatinib étaient des nausées (32,5%), une diarrhée (26,4%), des spasmes musculaires (23,8%) et une neutropénie (16,2%).

8.3.2 Données issues des PSURs

Dans le PSUR du bosutinib couvrant la période de déclaration du 4 mars 2015 au 3 mars 2016, à la demande de l'EMA, le titulaire de l'AMM a ajouté :

- le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de lyse tumorale à la rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP pour l'Union Européenne pour le bosutinib ;
- le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique ont également été ajoutés au tableau des effets indésirables du bosutinib à la rubrique 4.8. Effets indésirables du RCP du bosutinib avec une catégorie de fréquence de « Indéterminée » et le syndrome de lyse tumorale a été ajouté au tableau à la rubrique 4.8. avec une catégorie de fréquence de « Peu fréquent ».

8.3.3 Données issues du PGR

Les risques importants identifiés et les risques importants potentiels issus du plan de gestion de risques (PGR) sont comme suit :

Risques identifiés importants :

- Hépatotoxicité
- Toxicités gastro-intestinales (diarrhée, nausées, vomissements)
- Réactions d'hypersensibilité, dont choc anaphylactique
- Rétention liquidienne
- Myélosuppression
- Allongement de l'intervalle QT
- Atteinte de la fonction rénale

Risques potentiels importants :

- Toxicité cardiaque (sauf Allongement de l'intervalle QT)
- Pneumopathie interstitielle
- Anomalies du renouvellement osseux/du métabolisme minéral osseux

08.4 Résumé & discussion

L'extension d'indication de BOSULIF (bosutinib) dans le traitement LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée s'appuie sur une étude (BFORE) de phase III ouverte, comparative versus imatinib, réalisée chez 536 patients adultes (268 dans le groupe bosutinib et 268 dans le groupe imatinib) atteints d'une LMC Ph+ en PC nouvellement diagnostiquée.

Les patients avaient un âge médian de 53 ans (min.-max. : 18 – 84 ans), avec 81,5% des patients qui avaient moins de 65 ans. La majorité des patients était des hommes (56,9%) et caucasien (77,4%), avait un score Sokal faible (38,8%) ou intermédiaire (40,2%) et score ECOG 0 (70,6%). Seuls 4,5% des patients avaient une maladie extra-médullaire.

La proportion de patients ayant eu une RMM à 12 mois (critère de jugement principal) a été de 47,2% dans le groupe bosutinib versus 36,9% dans le groupe imatinib soit une différence de 10 points en faveur du bosutinib ($p=0,0100$).

La proportion de patients ayant atteint une réponse cytogénétique complète sur 12 mois (critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été 77,2% dans le groupe bosutinib versus 66,4% dans le groupe imatinib ($p=0,0037$).

La RMM sur 18 mois (critère de jugement secondaire hiérarchisé) n'a pas été évaluée lors de l'analyse avec une date de gel des données au 11 août 2016 car les données pour ce critère n'étaient pas encore suffisamment matures.

En l'absence de démonstration d'une supériorité du bosutinib sur imatinib sur la RMM sur 18 mois, la séquence hiérarchique s'interrompt à ce critère et aucune conclusion ne peut être tirée sur la durée de la RMM, la durée de la RCyC, la survie sans événement et la survie globale.

En termes de tolérance, la fréquence des EI graves a été de 20,1% des patients du groupe bosutinib 400 mg et de 17,0% des patients du groupe imatinib. L'incidence des EI de grades ≥ 3 a été de 56% dans le groupe bosutinib et de 41,9% dans le groupe imatinib. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($>10\%$ des patients) étaient une augmentation du taux des ALAT (19,0%) dans le groupe bosutinib et une neutropénie (10,2%) dans le groupe imatinib.

Au total les données de l'étude pivot de phase III ouverte, randomisée ont démontré une supériorité du bosutinib sur l'imatinib en termes de :

- proportion de patients ayant eu une RMM à 12 mois (critère de jugement principal) : 47,2% versus 36,9%
- réponse cytogénétique complète sur 12 mois : 77,2% versus 66,4%,

sans toutefois de gain démontré notamment sur des critères cliniques comme la survie sans progression ou la survie globale et avec un suivi court de l'étude pivot. Par ailleurs, le profil de tolérance a montré une augmentation des EI de grades ≥ 3 sous bosutinib par rapport à ceux imatinib (56% versus 41,9%) notamment d'ordre digestif.

On ne dispose pas de données de comparaison directe versus nilotinib, autre alternative disponible en première ligne ayant déjà démontré une supériorité versus imatinib sur la RMM à 12 mois¹⁴.

En conséquence, BOSULIF n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical couvert dans cette situation.

¹⁴ Avis de la CT sur TASIGNA du 6 avril 2011

08.5 Programme d'études

Etude	Objectifs	Critères d'évaluation
<p>Étude BOSEVAL Protocole d'étude non interventionnelle post autorisation (PASS)</p>	<p>Evaluer l'efficacité, la tolérance, et les modalités d'utilisation de BOSULIF chez des patients atteints de LMC, Ph+ en PC, PA, ou CB en condition de vie réelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : critère composite incluant 1) la proportion EI reliés à BOSULIF, et 2) la proportion d'arrêts définitifs sous BOSULIF suite à un EI relié au produit
<p>BYOND (NCT02228382) Étude d'efficacité et de tolérance de BOSULIF chez des patients diagnostiqués avec une LMC Philadelphie positif et préalablement traités par un ou plusieurs ITK</p>	<p>Répondre à l'engagement post-autorisation fait par Pfizer auprès de l'Agence européenne des médicaments sur des données supplémentaires d'efficacité et de tolérance chez 150 patients diagnostiqués avec une LMC Philadelphie positif en phase chronique, phase accélérée et crise blastique répartis selon 2 cohortes : cohorte LMC Ph+ PC 2^{ème} et 3^{ème} ligne (75 patients) ; cohorte LMC Ph+ PC 4^{ème} + et PA/CB (75 patients)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de RCyM à 52 semaines pour les LMC Ph+ PC 2^{ème} et 3^{ème} ligne • Taux de RCyM à 52 semaines pour les LMC Ph+ PC 4^{ème} ligne et plus • Taux de RHC à 52 semaines pour les LMC en phase avancée
<p>BODO (NCT03205267) Étude de phase 2 évaluant la tolérance et l'efficacité de BOSULIF chez des patients LMC PC – étude d'escalade de la dose</p>	<p>Démontrer que l'escalade de la dose permet de prévenir et de réduire les effets secondaires en préservant l'efficacité. L'objectif de l'étude est d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un concept d'escalade de dose du BOSULIF dans les patients LMC PC intolérant ou en échec d'un traitement antérieur par imatinib, dasatinib ou nilotinib comme thérapie de 1^{ère} ligne</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de toxicité digestive durant les 6 premiers mois de traitement (incidence et sévérité, grade 2 à 4)

Le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique, accélérée ou blastique repose essentiellement sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

En France, pour les patients adultes en phase chronique, seuls l'imatinib (GLIVEC) et le nilotinib (TASIGNA) sont utilisables en 1^{ère} ligne.

Le traitement de 2^{ème} ligne repose généralement sur un ITK de seconde génération, nilotinib (si pas utilisé en 1^{ère} ligne) ou dasatinib (SPRYCEL) selon le profil de tolérance et le statut mutationnel du patient. L'imatinib peut aussi être utilisé en cas d'intolérance au nilotinib en 1^{ère} ligne.

En phase chronique (PC), 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), 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), chez les patients résistants ou intolérants au dasatinib (SPRYCEL), le traitement de recours est le bosutinib (BOSULIF).

Place de BOSULIF dans la stratégie thérapeutique :

BOSULIF est une alternative en première intention pour le traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en PC.

¹⁵ NCCN. Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2018.

¹⁶ Baccarani M *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-84.

¹⁷ Hochhaus A *et al.* Chronic myeloid leukaemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017. 28 Suppl 4 :41-51

¹⁸ 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.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La LMC est une pathologie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ BOSULIF est un traitement spécifique de la LMC Ph+ à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de BOSULIF est important dans cette indication.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ BOSULIF est un traitement de première ligne.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie et son incidence,
- du besoin médical qui est considéré comme couvert en première ligne de traitement,
- de la taille de l'effet observé en termes de réponse moléculaire majeure à 12 mois démontré par rapport à l'imatinib et l'absence de comparaison directe versus nilotinib, autre alternative disponible en première ligne ayant déjà démontré une supériorité versus imatinib sur la RMM à 12 mois
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie par rapport aux alternatives actuelles,

BOSULIF 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 BOSULIF est important dans l'indication de l'AMM « traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif (LMC Ph+) en phase chronique (PC) nouvellement diagnostiquée. »

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En prenant en compte :

- la démonstration d'une supériorité sur l'imatinib en termes de réponse moléculaire majeure (RMM) à 12 mois (critère de jugement principal) et de réponse cytogénétique sur 12 mois
- l'absence de démonstration d'un gain sur les autres critères notamment la durée de la réponse moléculaire majeure, la survie globale (données immatures),
- le recul limité des données disponibles (1 an contre un suivi de plus de 10 ans pour l'imatinib)
- l'absence de comparaison directe au nilotinib (AMM datant de 20 décembre 2010), autre alternative disponible en première ligne ayant déjà démontré une supériorité versus imatinib sur la RMM à 12 mois,
- le profil de tolérance (augmentation des événements indésirables de grades ≥ 3 sous bosutinib par rapport à ceux sous imatinib : 56% versus 41,9%)

la Commission considère que BOSULIF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

010.3 Population cible

La population cible de BOSULIF est représentée par les patients adultes atteints d'une LMC Ph+ en phase chronique non précédemment traités.

En France, les dernières données épidémiologiques estiment qu'il y a eu 800 nouveaux cas de LMC en 2012. La plupart des diagnostics (entre 90 à 95%) sont fait pendant la phase chronique^{19,20}.

Par conséquent, la population cible de BOSULIF en traitement de première ligne de la LMC Ph+ en phase chronique peut être estimée entre 720 et 760 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

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

¹⁹ Hochhaus, A., Saussele, S., Rosti, G., et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv41-iv51.

²⁰ Monnereau, A., Uhry, Z., Bossard, N., et al., Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 – Hémopathies malignes. 2016, INVS, Francim, Hôpitaux de Lyon, INCa.

Résultats exploratoires après l'arrêt de la séquence hiérarchique de l'étude BFORE :**➤ Durée de la RMM et de la RCyC**

Les données sur la durée de la RMM et sur la durée de la RCyC n'étaient également pas suffisamment matures à la date d'analyse du 11 août 2016.

Parmi les 142 patients du bras bosutinib et les 122 patients du bras imatinib ayant atteint une RMM au cours de la période de traitement (quelle que soit la date), seulement 4 patients (3 patients du bras bosutinib et 1 patient du bras imatinib) avaient eu un événement.

Parmi les 197 patients du bras bosutinib et les 175 patients du bras imatinib ayant atteint une RCyC au cours de la période de traitement (quelle que soit la date), seulement 6 patients (3 patients dans chaque bras) avaient eu un événement.

➤ Survie sans événement

La survie sans événement était définie par le délai entre la randomisation et la survenue du premier des événements suivants pendant le traitement : décès quelle que soit la cause, évolution en phase accélérée ou crise blastique, perte d'une réponse hématologique complète²¹, perte d'une RCyC²², et pour les patients n'ayant pas atteint une réponse hématologique complète, un doublement du nombre de globules en l'espace d'au moins 1 mois, avec la seconde valeur > 20 x 10⁹/L et maintenue pendant au moins 2 semaines.

Les données de survie sans événement n'étaient pas suffisamment matures à la date de gel des données.

Aucun décès n'a été rapporté au cours du traitement dans le bras bosutinib et 4 décès dans le bras imatinib.

Parmi les 246 patients du bras bosutinib, 10 patients (4,1%) ont eu un événement (i.e. décès, évolution de la LMC en PA ou CB, doublement des globules blancs sans réponse hématologique complète, perte de réponse cytogénétique complète ou de réponse hématologique majeure).

Parmi les 241 patients du bras imatinib, 15 patients (6,2%) ont eu un événement tel que mentionné plus haut.

L'incidence cumulée des événements à 48 semaines était de 3,7% (IC₉₅[1,8 ; 6,7]) dans le bras bosutinib et de 6,4% (IC₉₅[3,7 ; 10,0]) dans le bras imatinib lorsque la population mITT est considérée.

➤ Survie globale

A la date de gel des données, 7 patients étaient décédés au cours de l'étude (1 patient dans le bras bosutinib et 6 dans le bras imatinib).

La survie globale estimée par la méthode de Kaplan-Meier à la semaine 48 était de 99,6% (IC₉₅[97,0 ; 99,9]) dans le bras bosutinib et de 97,9% (IC₉₅[95,0 ; 99,1]) dans le bras imatinib.

²¹ Définie par une absence de réponse hématologique complète [PC, PA ou CB] confirmée par 2 évaluations à au moins 4 semaines d'intervalle.

²² Défini comme ≥ 1 Ph + sur <100 métaphases et confirmé par une analyse cytogénétique au moins 1 mois plus tard