

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ICLUSIG (ponatinib), inhibiteur de tyrosine kinase

Progrès thérapeutique modéré dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) toutes phases ou LAL Ph+ en présence de la mutation T315I.

Progrès thérapeutique mineur dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+ en l'absence de mutation T315I, en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié.

Absence de progrès thérapeutique démontré dans le traitement de la LMC toutes phases en l'absence de mutation T315I, chez les patients 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.

L'essentiel

▶ ICLUSIG a l'AMM chez les adultes atteints de :

- LMC en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I

- ou de LAL à chromosome Philadelphie (LAL Ph+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I

▶ Son efficacité a été démontrée dans une étude non comparative avec comme critères principaux d'évaluation la réponse cytogénétique majeure et la réponse hématologique majeure.

▶ ICLUSIG est :

- un traitement de première intention pour la LMC et la LAL Ph+ en cas de mutation T315I

- un traitement de recours pour les patients LMC et la LAL Ph+ sans mutation T315I.

- une alternative au bosutinib (BOSULIF) dans le traitement de recours de la LMC toutes phases en l'absence de mutation T315I.

Stratégie thérapeutique

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

■ En phase accélérée de LMC, les alternatives de première ligne sont le nilotinib et le dasatinib. 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 et au dasatinib, le traitement de dernière ligne est le bosutinib ou le ponatinib.

■ En crise blastique de LMC, le traitement de première ligne est le dasatinib. Chez les patients résistants ou intolérants au dasatinib, le traitement de dernière ligne est le bosutinib ou le ponatinib.

■ Dans la prise en charge de la LAL Ph+, le traitement de première ligne est l'imatinib. Le dasatinib représente une alternative thérapeutique en seconde ligne. Chez les patients résistants ou intolérants au dasatinib, le traitement de recours est le ponatinib.

■ En cas d'apparition d'une mutation T315I chez les patients atteints de LMC ou LAL Ph+, le ponatinib est indiqué dès la découverte de l'apparition de cette mutation.

Données cliniques

■ Une étude de phase II non comparative a évalué l'efficacité et la tolérance du ponatinib chez des patients atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC), en phase accélérée (LMC-PA) ou en phase blastique (LMC-PB) ou de

LAL à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), et qui présentaient une résistance ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib ou qui exprimaient la mutation T315I.

Le critère de jugement principal a été :

- l'évaluation de la réponse cytogénétique majeure (MCyR) dans les 12 premiers mois pour les patients atteints de LMC-PC
- l'évaluation de la réponse hématologique majeure (MaHR) dans les 6 premiers mois pour les patients atteints de LMC-PA, LMC-PB ou LAL Ph+

Les résultats ayant fondé l'AMM pour cette spécialité sont issus d'un suivi médian de 9,9 mois.

Pour l'ensemble des patients atteints de LMC-PC, la réponse cytogénétique majeure a été observée dans 53,9 % (144 patients/267) des cas. Elle a été observée chez 48,8% (99/203) des patients dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et dans 70,3% (45 patients/64) des cas dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC-PA, la réponse hématologique majeure a été observée dans 57,8% (48 patients/83) des cas. Elle a été observée dans 60% (39/65) des patients dans la cohorte de patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib et dans 50% (9 patients/18) des cas dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Pour l'ensemble des patients de l'essai atteints de LMC-PB ou de LAL Ph+, la réponse hématologique majeure a été observée dans 34 % (32 patients/94) des cas. Elle a été observée dans 35,4% (17 patients/48) des cas dans la cohorte des patients résistants ou intolérants au dasatinib ou au nilotinib, et dans 32,6% (15 patients/46) des cas dans la cohorte de patients présentant la mutation T315I.

Les données d'efficacité avec un recul de 27,9 mois ont montré qu'environ un tiers des patients inclus dans l'étude (38% soit 172/449) étaient maintenus sous traitement par ICLUSIG.

Chez les patients LMC-PC qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure, la durée médiane de réponse cytogénétique majeure n'avait pas encore été atteinte.

Du fait des intervalles larges constatés pour l'évaluation de la survie sans progression (allant de 0,03 à 39 mois notamment pour la phase chronique), la mesure de ce paramètre reste peu précise.

- La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 11,1% dans la population totale de l'essai (n = 449) et les principaux événements ont été hématologiques (thrombopénie, neutropénie et anémie), digestifs (pancréatites 4,9%) et vasculaires. Les données de tolérance actualisées avec un recul de 27,9 mois indiquent une proportion d'arrêts de traitement pour événements indésirables de 15% et une incidence des événements indésirables graves vasculaires occlusifs de 16% majoritairement artériels (13,6%, n= 61).

Conditions de prescription

Prescription initiale hospitalière semestrielle réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ICLUSIG est important.
- En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (niveau V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LMC toutes phases chez les patients 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.
- En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LAL Ph+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié.
- En présence de la mutation T315I, ICLUSIG apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité chez les patients LMC toutes phases ou LAL Ph+.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 21 janvier 2015 (CT-13118) disponible sur www.has-sante.fr

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

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