

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
28 mai 2014****GLIVEC 100 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 362 247 5 9)

GLIVEC 400 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 362 249 8 8)

Laboratoire NOVARTIS Pharma S.A.S.

DCI	imatinib (mésilate)
Code ATC (2014)	L01XE01 (inhibiteur de la protéine kinase)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie »

SMR	La Commission considère que le service médical rendu par GLIVEC est important, dans le traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée, en association avec la chimiothérapie.
ASMR	Dans la stratégie de traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée, GLIVEC, en association avec la chimiothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I).
Place dans la stratégie thérapeutique	Au vu des données cliniques et des recommandations internationales disponibles, GLIVEC en association à la chimiothérapie (induction, consolidation et entretien) représente le traitement de choix des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 07/11/2001, AMM sous circonstances exceptionnelles, dans le traitement de la LMC Ph+ en deuxième ligne chez l'adulte</p> <p>Rectificatifs : - 24/05/2002 : GIST métastatiques ou inopérables - 19/12/2002 : LMC Ph+ en première intention - 13/09/2006 : LAL Ph+ - et DFSP - 28/11/2006 : SMD/SMP - SHE/LCE - 29/04/2009 : GIST en traitement adjuvant - 27/06/2013 : LAL Ph+ en pédiatrie</p> <p>Statut d'AMM pleine et entière octroyé le 13/04/2007</p> <p>L'AMM dans le traitement de la LAL Ph+ en pédiatrie est associée à la mise en place : - d'un PGR - d'une étude observationnelle visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de GLIVEC chez des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée et traités par chimiothérapie + imatinib ± greffe de CSH</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription initiale hospitalière semestrielle Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en oncologie, en médecine interne ou en gastro-entérologie, ou aux médecins compétents en cancérologie</p>

Classification ATC	2014 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE01 imatinib
--------------------	--

02 CONTEXTE

L'imatinib (GLIVEC) est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase qui agit notamment sur la tyrosine kinase BCR-ABL résultant d'une translocation chromosomique (chromosome Philadelphie) et responsable de la prolifération anarchique des précurseurs lymphoïdes dans certaines leucémies aiguës.

L'AMM initiale de GLIVEC 100 mg et 400 mg était limitée au traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positif en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique (avis de la CT du 12 juin 2002). Ses indications ont ensuite été élargies :

- au traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumours) malignes kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques (avis de la CT du 4 décembre 2002),

- au traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (LMC Ph+) nouvellement diagnostiquée, lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention (avis de la CT du 16 juillet 2003),
- au traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+), nouvellement diagnostiqués en association à la chimiothérapie, ou réfractaires ou en rechute en monothérapie (avis de la CT du 14 février 2007),
- au traitement des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR α (avis de la CT du 7 novembre 2007)
- au traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical (avis de la CT du 23 janvier 2008),
- au traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive (avis de la CT du 9 septembre 2009).

Le SMR a été qualifié d'important dans l'ensemble de ces indications par la Commission et lors du renouvellement d'inscription (avis de la CT du 19 janvier 2011). Pour les ASMR, voir le chapitre 7 du présent avis.

Le présent avis concerne une demande d'inscription des spécialités GLIVEC 100 mg et 400 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication en pédiatrie : le traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec une chimiothérapie. Cette indication valide un usage établi de GLIVEC dans le traitement de la LAL Ph+ de l'enfant. GLIVEC est la première biothérapie mise sur le marché dans cette indication.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES (EXTRAIT DU RCP)

« 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.
- des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.
- des patients adultes et **enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée, en association avec la chimiothérapie.**
- des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.
- des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).
- des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR.

L'effet de GLIVEC sur l'issue d'une greffe de moelle osseuse n'a pas été évalué.

GLIVEC est indiqué dans :

- le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.
- le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.

- le traitement des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résecable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

Chez l'adulte et les patients pédiatriques, l'efficacité de GLIVEC est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC, sur les taux de réponses hématologique et cytogénétique des LAL Ph+, des SMD/SMP, sur les taux de réponses hématologiques des SHE/LCE et sur les taux de réponses objectives des patients adultes dans les GIST résecables et/ou métastatiques et les DFSP et la survie sans rechute dans le traitement adjuvant des GIST. L'expérience avec GLIVEC chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du PDGFR est très limitée (voir rubrique 5.1). A l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie, pour ces maladies. »

04 POSOLOGIE (EXTRAIT DU RCP)

« Posologie dans les LAL Ph+ chez l'enfant

Chez l'enfant, la posologie devra être établie en fonction de la surface corporelle (mg/m²). Dans les LAL Ph+, la dose journalière recommandée chez l'enfant est de 340 mg/m² (sans dépasser une dose totale de 600 mg). »

« Il n'y a pas d'expérience [...] chez l'enfant de moins d'un an atteint de LAL Ph+. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des affections hématologiques malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs lymphoïdes et par une altération de l'hématopoïèse. Elles représentent environ 80 % des leucémies de l'enfant¹ avec un pic d'incidence entre 1 et 5 ans². Leur classification repose sur les caractéristiques morphologiques, immunologiques, cytogénétiques, biochimiques et de biologie moléculaire des précurseurs lymphoïdes qui permettent d'identifier les LAL de la lignée B et celles de la lignée T, chacune comprenant plusieurs sous-types d'évolutions différentes³. La leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+) est une LAL pré-B qui se caractérise par la présence du chromosome Philadelphie, issu d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 [t(9 ;22)(q34 ;q11)], qui conduit à l'expression de la protéine BCR-ABL ayant une activité tyrosine-kinase. Chez l'enfant, la LAL Ph+ est rare puisqu'elle représente environ 3 à 5 % des cas de LAL^{4,5,6,7}. Lors du diagnostic, les enfants atteints de LAL Ph+ sont généralement plus âgés (âge médian de 9 à 10 ans) et ont un nombre de leucocytes plus élevé que les enfants atteints d'autres formes de LAL⁸.

¹ Institut National du Cancer. Etat des lieux et des connaissances. La situation du cancer en France en 2012. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012>. Consulté le 17 avril 2014.

² INSERM. Estimations de l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant en France, 2000-2004. Disponible en ligne : <http://www.u754.idf.inserm.fr/page.asp?page=4627>. Consulté le 17 avril 2014.

³ Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.

⁴ Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2000; 342 : 998-1006.

⁵ Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood. Br J Haematol 2005; 130 : 489-500.

⁶ Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009. 27 : 5175-81.

⁷ Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2004 Apr 8;350(15):1535-48

⁸ Jones LK, Saha V. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukaemia of childhood. Br J Haematol 2005;130:489-500.

Les leucémies aiguës engagent rapidement le pronostic vital si elles ne sont pas traitées. Elles constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. La LAL Ph+ est une maladie orpheline correspondant à un sous type de LAL de sévérité importante associé à un pronostic très péjoratif chez l'enfant. Sa prise en charge thérapeutique repose sur une polychimiothérapie (induction, consolidation, entretien) associée à des soins de supports voire à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucune biothérapie ne dispose d'une AMM dans le traitement des enfants atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie.

Les médicaments disposant d'une AMM dans cette indication sont des cytotoxiques utilisés indépendamment de la présence du chromosome Philadelphie.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR
CERUBIDINE (daunorubicine) SANOFI-AVENTIS FRANCE	[...] Chez l'enfant, dans le cadre de polychimiothérapies : - Leucémie aiguë lymphoïde	02/04/2014	Important	V
ADRIPLASTINE et ses génériques (doxorubicine) PFIZER HOLDING FRANCE	[...] - Leucémies aiguës et chroniques	14/02/2001	Important	-
ZAVEDOS et ses génériques (idarubicine) PFIZER HOLDING France	[...] - Leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute	06/07/2011	Important	V

06.2 Autres technologies de santé

Chez les enfants atteints de LAL Ph+ éligibles, l'allogreffe de CSH à partir d'un donneur HLA identique (apparenté ou non) peut être envisagée après un traitement d'induction.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de GLIVEC sont les cytotoxiques ou l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques utilisés dans le traitement des enfants atteints de LAL Ph+.

Aucun produit ne dispose d'une AMM dans le traitement des enfants atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie cytotoxique.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Indications	SMR	ASMR (libellé)
12 juin 2002 (Inscription)	- LMC Ph+ 2 ^{ème} ligne chez l'adulte	Important	I (majeure, dans le traitement de la phase chronique de la LMC après échec de l'interféron α)
4 décembre 2002 (Inscription)	- GIST non résécables ou métastatiques	Important	I (majeure, de même niveau que dans la LMC)
16 juillet 2003 (Inscription)	- LMC Ph+ 1 ^{ère} ligne chez l'adulte et l'enfant si non éligible à une greffe de moelle osseuse - LMC Ph+ 2 ^{ème} ligne chez l'enfant	Important	I (majeure, dans les situations couvertes par cette extension d'indication)
7 avril 2004 (Données complémentaires)	- LMC Ph+ 2 ^{ème} ligne	Important	I (majeure, dans le traitement de la LMC en phase chronique après échec de l'interféron α) II (importante, dans les phases accélérée et blastique)
14 février 2007 (Inscription)	- LAL Ph+ de novo - LAL Ph+ réfractaire ou en rechute chez l'adulte	Important	I (majeure, dans le traitement de la LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en association à la chimiothérapie) II (importante, au stade réfractaire ou en rechute en monothérapie)
7 novembre 2007 (Inscription)	- SHE/LCE chez l'adulte	Important	III (modérée, par rapport à la prise en charge habituelle)
7 novembre 2007 (Inscription)	- SMD/SMP chez l'adulte	Important	III (modérée, par rapport à la prise en charge habituelle)
23 janvier 2008 (Inscription)	- DFSP non résécable et DFSP en rechute et/ou métastatique chez l'adulte	Important	IV (mineure, par rapport à la prise en charge habituelle)
9 septembre 2009 (Inscription)	- GIST en traitement adjuvant avec risque de rechute chez l'adulte	Important	III (modérée, dans la prise en charge, en tant que traitement adjuvant)
19 janvier 2011 (Renouvellement d'inscription)	Ensemble des indications ci-dessus	Important	Non applicable

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de cet examen, les données cliniques présentées par le laboratoire concernent uniquement le traitement de la leucémie aiguë lymphoïde à chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée chez des patients âgés de 1 à 22 ans.

08.1 Efficacité

L'évaluation de GLIVEC dans le traitement de la LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en pédiatrie repose sur :

- une étude de phase III (étude STI₅₇₁L₂₃₀₁) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'imatinib associé à une chimiothérapie versus cohorte historique ;
- une étude de phase III (étude STI₅₇₁AIT₀₇) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'imatinib associé à une chimiothérapie versus chimiothérapie seule. En raison du traitement de l'intégralité des patients par imatinib après publication des résultats de l'étude STI₅₇₁L₂₃₀₁, seules les données de tolérance de cette étude seront prises en compte.

8.1.1 Etude STI₅₇₁L₂₃₀₁⁶

Objectif :

L'étude STI₅₇₁L₂₃₀₁ avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la toxicité de plusieurs protocoles de chimiothérapie intensive intégrant l'imatinib chez des enfants et des jeunes adultes atteints de LAL Ph+.

Méthode :

Il s'agit d'une étude multicentrique, comparative versus cohorte historique, réalisée par le groupe coopératif COG (Children's Oncology Group) entre octobre 2002 et janvier 2009.

Population de l'étude :

Les patients âgés de 1 à 22 ans atteints de LAL à très haut risque⁹, ayant reçu une chimiothérapie cytotoxique d'induction à base de vincristine et asparaginase, associée ou non à une anthracycline et du méthotrexate avec ou sans cytarabine, pouvaient être inclus dans cette étude.

Traitement :

Après la phase d'induction, les patients ont reçu deux cures de consolidation, puis soit une allogreffe de CSH pour les patients ayant un donneur HLA compatible, soit un traitement par chimiothérapie (réinduction, intensification et entretien) pour les patients n'ayant pas de donneur HLA compatible (Figure 1). Les patients ont été traités par 230 à 340 mg/m²/jour d'imatinib et ont été répartis en 5 cohortes en fonction du schéma de traitement utilisé (Tableau 1).

Critères de jugement :

Le critère principal visant à évaluer l'efficacité de l'imatinib en association à une chimiothérapie intensive a été la survie sans événement (EFS), définie comme la durée entre le début du traitement et la date de survenue d'un événement (rechute, tumeur secondaire ou décès quelle qu'en soit la cause). Les critères secondaires de jugement comprenaient notamment la survie globale et la tolérance.

⁹ Estimation de la survie sans événement à 5 ans < 45 %

Figure 1 : Schéma de l'étude STI₅₇₁L₂₃₀₁

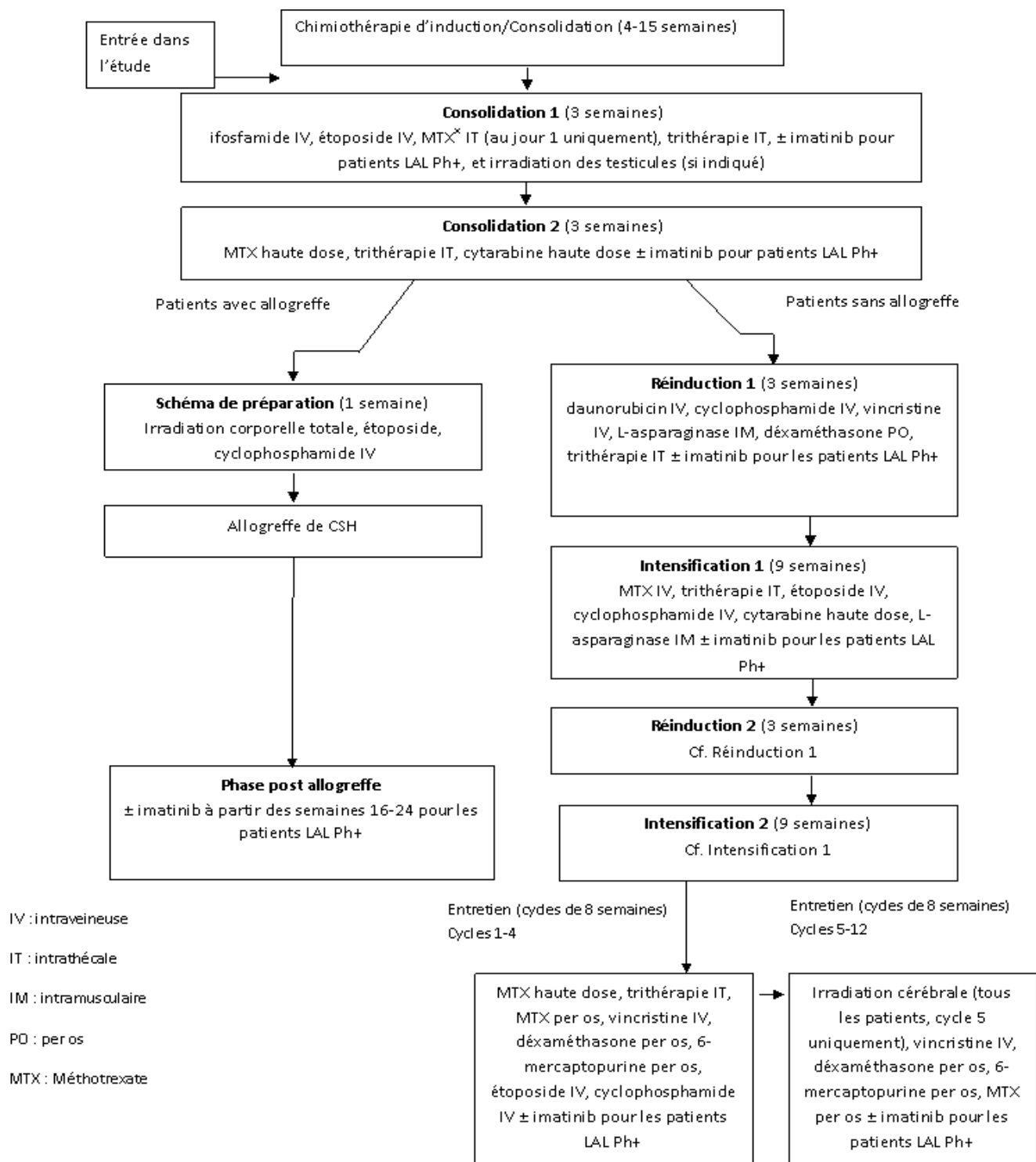


Tableau 1 : Description du traitement par imatinib selon les cohortes de l'étude STI₅₇₁L₂₃₀₁

Phase de traitement	Consolidation		Réinduction 1	Intensification 1	Réinduction 2	Intensification 2	Entretien	
	1 (3 sem)	2 (3 sem)	(3 sem)	(9 sem)	(3 sem)	(9 sem)	1 à 4 (8 sem)	5 à 12 (8 sem)
Cohorte 1				Imatinib (3 sem)		Imatinib (3 sem)	Imatinib (3 sem)	Imatinib (2 sem ttes les 4 sem)
Cohorte 2		Imatinib (3 sem)	Imatinib (3 sem)		Imatinib (3 sem)		Imatinib (3 sem)	Imatinib (2 sem ttes les 4 sem)
Cohorte 3	Imatinib (3 sem)	Imatinib (3 sem)	Imatinib (3 sem)		Imatinib (3 sem)		Imatinib (3 sem)	Imatinib (2 sem ttes les 4 sem)
Cohorte 4	Imatinib (3 sem)	Imatinib (3 sem)	Imatinib (3 sem)	Imatinib (3 sem)	Imatinib (3 sem)	Imatinib (3 sem)	Imatinib (3 sem)	Imatinib (2 sem ttes les 4 sem)
Cohorte 5	Imatinib (18 sem)				Imatinib (2 sem ttes les 4 sem)			

Résultats :

Au total, 160 patients atteints de LAL à très haut risque ont été inclus dont 93 ayant une LAL Ph+. Un patient de la cohorte 1 a été exclu de l'analyse pour déviation au protocole. L'analyse de l'efficacité chez les patients atteints de LAL Ph+ a donc été réalisée à partir des données de 92 patients :

- 7 patients dans la cohorte 1 dont le recrutement a été arrêté suite à la publication de données montrant que l'imatinib pouvait être associé à une dose élevée de méthotrexate ;
- 12 patients dans les cohortes 2 et 4 ;
- 11 patients dans la cohorte 3 ;
- 50 patients dans la cohorte 5 dont le recrutement a été augmenté en cours d'étude en raison du profil d'efficacité et de tolérance observé.

La cohorte historique (groupe témoin) était constituée de 120 patients atteints de LAL Ph+ inclus dans les études ALinC14, ALinC15, ALinC16 entre janvier 1986 et novembre 1999.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les groupes de traitement et avec le groupe témoin. Lors du diagnostic, l'âge médian était de 10 ans (1,3 à 21 ans) et environ 60 % des patients présentaient une leucocytose < 50 000.10⁹/L. La chimiothérapie d'induction avait été administrée selon le protocole de l'étude pour 35 patients (38 %) ou dans le cadre d'une autre étude clinique pour 57 patients (62 %). Un échec de traitement avait été observé à l'issue de la chimiothérapie d'induction chez 10 patients (11 %) inclus dans l'étude contre aucun patient de la cohorte historique.

Moins de la moitié des patients ont poursuivi l'étude jusqu'à la fin de la période de traitement d'entretien. Une allogreffe de CSH a été réalisée chez 34 patients : 21 dans le cadre du protocole de l'étude et 13 en dehors du protocole.

Les résultats des cohortes 1 à 4 ne seront pas détaillés en raison de leurs faibles effectifs.

A la date d'analyse, la durée moyenne de suivi de la cohorte 5 était de 37,2 mois. La médiane de survie sans événement n'était pas estimable mais la proportion de patients n'ayant pas eu d'événement à 4 ans a été de 69,6 % dans la cohorte 5 versus 31,6 % dans le groupe témoin historique (HR=0,28 ; IC_{95%}[0,16 ; 0,49] ; p<0,0001). De même, la médiane de survie globale ne pouvait être estimée mais la proportion de patients en vie 4 ans après l'inclusion a été de 83,6 % dans la cohorte 5 versus 44,8 % dans le groupe témoin historique (HR=0,23 ; IC_{95%}[0,11 ; 0,49] ; p<0,0001) (Tableau 2).

Aucune différence en termes de survie sans événement ou de survie globale n'a été observée entre les patients de la cohorte 5 n'ayant pas reçu d'allogreffe de CSH et les patients ayant reçu une allogreffe de CSH prévue ou non au protocole (Tableau 3).

Tableau 2 : Survie sans événement à partir de l'inclusion au sein de la cohorte 5 et du groupe témoin lors de l'étude STI₅₇₁L₂₃₀₁

	Cohorte 5 N=50	Témoin N=120
Nbre de patients avec un événement, n (%)	14 (28,0)	91 (75,8)
Survie sans événement (mois) Médiane [IC _{95%}] Q1 – Q3	NA [NA ; NA] 38,9 – NA	ND ND
Proportion de patients sans événement, % [IC _{95%}]		
à 1 an	89,8 [77,3 ; 95,6]	60,0 [50,7 ; 68,1]
à 2 ans	81,6 [67,6 ; 90,0]	40,8 [32,0 ; 49,5]
à 3 ans	77,4 [62,9 ; 86,8]	35,0 [26,5 ; 43,6]
à 4 ans	69,6 [53,8 ; 80,9]	31,6 [23,4 ; 40,1]
p (log rank test) HR [IC _{95%}]	<0,0001 0,28 [0,16 ; 0,49]	

Tableau 3 : Survie sans événement en fonction du traitement par allogreffe lors de l'étude STI₅₇₁L₂₃₀₁

	Allogreffe dans le cadre du protocole N=21	Allogreffe hors protocole N=13	Cohorte 5 sans allogreffe N=30
Nbre de patients avec un événement, n (%)	7 (33,3)	6 (46,2)	7 (23,3)
Survie sans événement Médiane [IC _{95%}] Q1 – Q3	NA [NA ; NA] 24,9 – NA	NA [NA ; NA] 10,7 – NA	NA [NA ; NA] 39,3 – NA
Proportion de patients en vie % [IC _{95%}]			
à 1 an	90,5 [67,0 ; 97,5]	69,2 [37,3 ; 87,2]	96,7 [78,6 ; 99,5]
à 2 ans	75,4 [50,6 ; 89,0]	60,6 [29,4 ; 81,4]	86,0 [66,9 ; 94,5]
à 3 ans	65,3 [40,7 ; 81,8]	60,6 [29,4 ; 81,4]	82,5 [62,8 ; 92,3]
à 4 ans	65,3 [40,7 ; 81,8]	50,5 [20,6 ; 74,4]	73,7 [52,3 ; 86,7]
Comparaison vs cohorte 5 p HR [IC _{95%}]	0,3744 0,62 [0,22 ; 1,78]	0,0732 0,38 [0,13 ; 1,14]	

08.2 Tolérance

8.2.1 Données des études cliniques pédiatriques

Etude STI₅₇₁L₂₃₀₁ :

Parmi les 92 patients atteints de LAL Ph+, 22 patients sont décédés au cours de l'étude et 4 patients ont arrêté prématurément le traitement en raison d'une toxicité. Des effets indésirables graves ont été observés chez 36 % des patients. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ont été : des infections (53 %), des troubles hématologiques (44 %) et des troubles gastro-intestinaux (39 %). Certains effets de grade ≥ 3 ont été plus souvent observés chez les patients traités par imatinib que chez les patients traités par chimiothérapie seule : les infections associées à une neutropénie (47 % versus 37 %) et les troubles nécessitant une transfusion de plaquettes (50 % versus 43 %).

Plusieurs effets indésirables d'intérêt particulier ont fait l'objet d'un recueil systématique durant l'étude : les perturbations de l'hémostase, les hémorragies et les augmentations des enzymes hépatiques. Ces effets ont été signalés pour 60 % des patients atteints de LAL Ph+. Les plus fréquemment rapportés ont été une augmentation des taux d'ALAT (53 %), d'ASAT (33 %) et des hémorragies (11 %) avec une proportion similaire dans les différentes cohortes de traitement.

Etude STI₅₇₁AIT₀₇ :

Le profil de tolérance de l'imatinib a été comparable à celui observé dans l'étude STI₅₇₁L₂₃₀₁.

8.2.2 Données RCP

Certains risques particuliers sont mis en évidence dans le RCP, notamment :

- **Hépatotoxicité** : des cas d'altérations de la fonction hépatique, y compris des cas d'insuffisance hépatique et de nécrose hépatique ont été observés avec l'imatinib. Lorsque l'imatinib est associé à des chimiothérapies à fortes doses, une augmentation des réactions hépatiques graves a été mise en évidence. Ainsi une toxicité hépatique transitoire se traduisant par une élévation des transaminases et une hyperbilirubinémie a été observée lorsque l'imatinib était associé à des doses élevées de chimiothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée lorsque l'imatinib est associé à une chimiothérapie connue comme pouvant être associée à une altération de la fonction hépatique et chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (légère, modérée ou importante).
- **Troubles cardiaques** : les patients présentant des pathologies cardiaques, des facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance rénale devront être étroitement surveillés, et tout patient présentant des signes ou des symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque ou rénale doit faire l'objet d'une évaluation et être traité.
- **Anomalies biologiques** : des numérations formules sanguines doivent être effectuées régulièrement, en raison de la possible survenue d'une neutropénie ou d'une thrombopénie chez les patients atteints de leucémies traités par imatinib. Les fonctions hépatiques et renales doivent également faire l'objet d'une surveillance régulière.
- **Syndrome de lyse tumorale** : en raison de la survenue possible de syndrome de lyse tumorale, il est recommandé de corriger toute déshydratation cliniquement significative et de traiter l'hyperuricémie avant l'initiation du traitement par imatinib.
- **Retard de croissance chez l'enfant** : des cas de retard de croissance chez les enfants et pré-adolescents recevant de l'imatinib ont été rapportés. Les effets au long terme sur la croissance chez les enfants recevant un traitement prolongé par imatinib sont inconnus. En conséquence, une surveillance étroite de la croissance chez les enfants traités par imatinib est recommandée.

8.2.3 Données PSUR

Le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR), couvre la période du 11 mai 2009 au 10 mai 2012. Au cours de cette période, 27 682 cas de pharmacovigilance correspondant à 74 384 effets indésirables ont été notifiés dont 3 451 cas graves, inattendus et médicalement confirmés. L'analyse de ces données n'a pas modifié le profil de tolérance de l'imatinib mais a donné lieu à des modifications de la rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP avec l'ajout du syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, du retard de croissance et du syndrome de lyse tumorale.

8.2.4 Informations complémentaires

Certains effets indésirables font l'objet d'une surveillance particulière dans le cadre du plan de pharmacovigilance européen de GLIVEC et notamment :

- risques importants identifiés : hépatotoxicité, insuffisance cardiaque, événements indésirables respiratoires graves, syndrome de lyse tumorale, retard de croissance, myélo-suppression, œdème et rétention hydrique, hémorragie du système nerveux central et gastro-intestinale, obstruction, perforation et ulcération gastro-intestinales, éruption cutanée et événements indésirables cutanés sévères, hypothyroïdisme, hypophosphatémie, insuffisance rénale aiguë, rhabdomyolyse et myopathies ;
- risques importants potentiels : coagulation intravasculaire disséminée, tendance suicidaire, tumeurs secondaires chez les patients en rémission et hypoglycémie.

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité de GLIVEC dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en pédiatrie a été réalisée à partir d'une étude de phase III comparative versus cohorte historique ayant inclus 93 patients atteints de LAL Ph+ (étude STI₅₇₁L₂₃₀₁).

Dans le groupe des 50 patients LAL Ph+ traités par GLIVEC en association à la chimiothérapie (réinduction, intensification et entretien), la survie sans événement à 4 ans a été de 69,6 % versus 31,6 % dans le groupe témoin historique traité par chimiothérapie seule (HR=0,28 ; IC95%[0,16 ; 0,49] ; p<0,0001) et la survie globale, 4 ans après l'inclusion, a été de 83,6 % versus 44,8 % dans le groupe témoin historique (HR=0,23 ; IC95%[0,11 ; 0,49] ; p<0,0001).

Les données de tolérance chez l'enfant atteint de LAL Ph+ sont très réduites. Les effets indésirables rapportés chez l'enfant ont été comparables à ceux observés chez l'adulte atteint de LAL Ph+ bien qu'il existe une préoccupation spécifiquement pédiatrique concernant un risque de retard de croissance staturo-pondérale.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations internationales^{10,11,12,13}, le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, ajusté aux facteurs de risque de chaque patient et éventuellement associé à des soins de support, comprend :

1. Un traitement d'induction (de 4 à 6 semaines), dont l'objectif principal est d'obtenir une rémission complète cytologique avec une maladie résiduelle faible. Cette chimiothérapie comporte généralement trois molécules cytotoxiques (la vincristine, l'asparaginase et éventuellement une anthracycline telle que la daunorubicine) associées à un corticoïde.
2. Un traitement post-induction aussi appelé consolidation/intensification qui comporte selon les protocoles la 6-mercaptopurine, le cyclophosphamide, la cytarabine, l'étoposide, une anthracycline.
3. Un traitement d'entretien (environ 2 ans) comportant des prises orales de 6-mercaptopurine et de méthotrexate
4. Une prophylaxie neuro-méningée peut être entreprise par des injections intrathécales de méthotrexate associées à la cytarabine et un corticoïde (triple intrathécale) ou une chimiothérapie à base d'un corticoïde, de cytarabine à forte dose et de méthotrexate à forte dose. La place de l'irradiation crânienne dans la prévention des rechutes du SNC est réservée à quelques cas particuliers de patients à très haut risque de rechute neuro-méningée.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée chez les sujets atteints de LAL Ph+ à très haut risque ayant un donneur HLA compatible.

Depuis 2013, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande¹³ d'ajouter un inhibiteur de tyrosine kinase au cours des différentes phases de traitement chez les patients jeunes (15-39 ans).

Au vu des données cliniques et des recommandations internationales disponibles, GLIVEC en association à la chimiothérapie (induction, consolidation et entretien) représente le traitement de choix des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée.

¹⁰ Michel G. Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant et de l'adolescent : clinique et traitement. EMC, Pédiatrie, 4-080-D-10,2008

¹¹ National Cancer Institute. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. [Consulté le 25/02/2014]. Disponible à l'adresse :

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childALL/HealthProfessional/page1/AllPages>

¹² International Society of Paediatric Oncology. State of the Art – Acute Lymphoblastic Leukemia. SIOP Education Book 2010. [Consulté le 12/03/2014].

<http://www.siop-online.org/sites/default/files/SIOP%20Education%20Book%202010.pdf>

¹³ National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukaemia. Version 1. 2013.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les leucémies aigües lymphoblastiques à chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) de l'enfant sont des pathologies graves, qui engagent le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de la LAL Ph+ à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

▶ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, le poids représenté par la LAL Ph+ est faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004¹⁴, Plan national maladies rares, médicaments pédiatriques).

Au vu des données des essais cliniques disponibles [essentiellement une étude clinique de phase III contrôlée versus cohorte historique, montrant une amélioration à 4 ans en termes de survie sans événement et de survie globale (près d'un doublement de ces taux de survie à 4 ans) en cas d'association de GLIVEC à la chimiothérapie versus chimiothérapie seule, et, une tolérance similaire à celle observée chez l'adulte], un impact modéré en termes de morbi-mortalité est attendu pour cette spécialité par rapport à la prise en charge des enfants atteints de LAL ph + par chimiothérapie associée ou non à une allogreffe de CSH. Par ailleurs, il n'est pas attendu d'impact de GLIVEC sur l'organisation des soins dans le cadre de cette extension d'indication.

Ainsi, la spécialité GLIVEC est en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il est attendu un impact de la spécialité GLIVEC sur la santé publique dans cette indication chez l'enfant. Cependant, compte tenu de la taille restreinte de la population concernée, cet impact est faible.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GLIVEC est important, dans le traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie » et aux posologies de l'AMM.

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

¹⁴ Loi de santé publique 2004 : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la stratégie de traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée, GLIVEC, en association avec la chimiothérapie, apporte une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I).

010.3 Population cible

Selon une estimation réalisée sur la base des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) par le laboratoire, 1 827 patients atteints de LAL âgés de moins de 18 ans ont été pris en charge en 2012 en France, dont 680 pour une maladie nouvellement diagnostiquée.

Sachant que la LAL Ph+ représente environ 3 à 5 % des LAL de l'enfant^{15,5,6,7}, la population cible de GLIVEC dans le traitement de la LAL Ph+ en pédiatrie peut être estimée à environ patients 55 à 91 par an, dont 20 à 34 avec une maladie nouvellement diagnostiquée.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

¹⁵ Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2000; 342 : 998-1006.