



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 septembre 2009

GLIVEC 100 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 60 comprimés (CIP : 362 247-5)

GLIVEC 400 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 30 comprimés (CIP : 362 249-8)

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

imatinib (mésilate)

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois.

Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en hématologie, en oncologie, en médecine interne ou en gastro-entérologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 7 novembre 2001

Rectificatif d'AMM : 24/05/2002 (tumeurs stromales gastro-intestinales) - 19/12/2002 (leucémie myéloïde chronique (LMC) en première intention) – 13/09/2006 (LAL Ph+ - DFSP) – 28/11/2006 (syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs) - 29/04/2009 (indication à évaluer)

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans « le traitement adjuvant des patients adultes qui présentent 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. »

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

imatinib (mésilate)

1.2. Indications

« Glivec est indiqué dans le traitement :

- des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéoprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).
- 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 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 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 .

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 tumors) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.
- **le traitement adjuvant des patients adultes qui présentent 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 résécable 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 et les DFSP. L'expérience avec Glivec chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du PDGFR est très limitée. 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. »

1.3. Posologie

« La dose recommandée de Glivec est de 400 mg/jour dans le traitement adjuvant des patients adultes après résection d'une tumeur gastro-intestinale (GIST). La durée optimale de traitement n'a pas encore été établie. La durée de traitement dans les essais cliniques dans cette indication était de 12 mois. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : antinéoplasiques
L01X: autres antinéoplasiques
L01XE : inhibiteurs de protéine tyrosine kinase
L01XE01 : imatinib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de GLIVEC dans cette indication repose sur une étude comparative versus placebo (étude Z9001).

3.1. Efficacité

Etude (Z9001) de phase III randomisée versus placebo ayant évalué l'efficacité et la tolérance de GLIVEC en traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

L'objectif de cette étude était de comparer la survie sans rechute chez des patients ayant subi une résection complète chirurgicale d'une GIST primitive, ≥ 3 cm, localisée et KIT (CD117) positive.

Les patients du groupe GLIVEC recevaient 1 an de traitement adjuvant à la dose de 400 mg/j.

Le critère principal de jugement était le délai de survie sans rechute, défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la survenue d'une rechute tumorale ou d'un décès, quelle qu'en soit la cause.

Un changement du critère principal est intervenu pendant l'étude. Le protocole original prévoyait d'utiliser la survie globale comme critère principal. Ce critère a été remplacé par le délai de survie sans rechute.

Les critères secondaires ont été la survie globale et la tolérance.

Les critères d'inclusion ont été :

- hommes et femmes âgés d'au moins 18 ans
- ECOG ≤ 2 ,
- avec un diagnostic histologique de GIST localisée (sans métastase péritonéale ou à distance), une immuno-histochimie KIT+,
- une taille de tumeur ≥ 3 cm
- ayant subi une résection complète avec des marges négatives microscopiquement (R0) ou positives (R1) dans les 70 jours précédant l'inclusion
- l'imagerie de contrôle postopératoire (scanner ou IRM) réalisée dans les 28 jours précédant l'inclusion devait être négative.

Résultats :

Un total de 773 patients a été randomisé. Les résultats d'efficacité portent sur 713 patients. Soixante patients non intentionnellement assignés à un groupe suite à une erreur informatique de randomisation ont été écartés de l'analyse.

L'âge médian des patients était de 59 ans dans le groupe GLIVEC et de 58 dans le groupe placebo.

La localisation de la tumeur était : gastrique dans environ deux tiers des cas, intestinale dans environ un tiers des cas.

Les résultats disponibles sont issus d'une troisième analyse intermédiaire. A un an, la survie sans rechute (critère principal) a été de 97,7% dans le groupe GLIVEC versus 82,3% dans le groupe placebo (HR =0,113 [0,049 – 0,264] ; $p < 0,0001$).

Suite à ce résultat, les patients du groupe placebo ont tous reçu du GLIVEC.

Tableau 1 : Comparaison du délai de survie sans rechute

	Imatinib N=359	Placebo N=354
Nombre de patients avec événements / censurés	30/329	70/284
Temps jusqu'à rechute ou décès (mois) - % [95% IC]		
25%	37,9 [30,1 ; NE]	19,6 [13,7 ; NE]
50%	NE	NE
75%	NE	NE
Survie sans rechute - % [95% IC]		
A 6 mois	99,3 [98,4 ; 100]	90,7 [87,4 ; 94,1]
A 12 mois	97,7 [95,9 ; 99,5]	82,3 [77,8 ; 86,9]
A 18 mois	95,7 [93,0 ; 98,3]	76,5 [71,2 ; 81,8]
A 24 mois	90,8 [86,4 ; 95,1]	73,5 [67,8 ; 79,2]
A 30 mois	84,2 [77,6 ; 90,7]	69,6 [63,0 ; 76,2]
A 36 mois	75,9 [66,8 ; 85,1]	69,6 [63,0 ; 76,2]
A 42 mois	73,5 [63,5 ; 83,5]	66,4 [57,7 ; 75,1]
A 48 mois	65,3 [47,8 ; 82,8]	66,4 [57,7 ; 75,1]
A 54 mois	65,3 [47,8 ; 82,8]	66,4 [57,7 ; 75,1]
A 60 mois	65,3 [47,8 ; 82,8]	66,4 [57,7 ; 75,1]
Test log-rank	p<0,0001	
HR imatinib vs. placebo	0,398 [0,259 ; 0,610]	

NE = non estimable

A 3 ans, la différence sur la survie sans rechute entre les deux groupes est réduite à moins de la moitié par rapport au résultat de survie observé à 1 an (6,3%). A 4 ans, la survie sans rechute a été similaire dans les deux groupes et n'est pas interprétable du fait du faible effectif évalué.

La survie globale n'a pas différé entre les deux groupes : (RR = 0,663 [0,217 ; 2,028] ; p = 0,468). La survie à 2 ans a été estimée à 98,8% le groupe GLIVEC et 97,6% dans le groupe placebo.

Deux récentes classifications ont rapporté l'intérêt d'intégrer dans l'évaluation du risque de rechute des GIST en plus de la taille tumorale, l'index mitotique (classification du National Institute of Health/Fletcher « NIH »)¹ et la localisation tumorale (classification de l'Armed Forces Institute of Pathology/Miettinen « AFIP »)². Au vu de ces données, une deuxième analyse de l'étude Z9001 intégrant les items de ces deux classifications a été réalisée en post-hoc.

Selon ces deux classifications, le nombre de patients en fonction du risque de malignité se répartit comme suit : 596 patients (84%) selon NIH et 556 (78%) selon AFIP.

1 Fletcher CDM et al. Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors: a consensus approach. Human Pathology 2002; 33: 459-465.

2 Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. Am J Surg Pathol. 2006 Apr;30(4):477-89.

Tableau 2 : Résultats sur le critère principal en fonction des classifications NIH et AFIP

Critères	Risque	% patients	Evénements / patients	RR [IC 95%]	SSR (%)	
					12 mois	24 mois
					GLIVEC vs placebo	
NIH	Faible	29,5	0/86 vs 2/90	N.E.	100 vs 98,7	100 vs 95,5
	Intermédiaire	25,7	4/75 vs 6/78	0,59 [0,17 ; 2,10]	100 vs 94,8	97,8 vs 89,5
	Elevé	44,8	21/140 vs 51/127	0,29 [0,18 ; 0,49]	94,8 vs. 64,0	80,7 vs 46,6
AFIP	Très Faible	20,7	0/52 vs 2/63	N.E.	100 vs 98,1	100 vs 93
	Faible	25,0	2/70 vs 0/69	N.E.	100 vs 100	97,8 vs 100
	Modéré	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 [0,03 ; 0,70]	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Elevé	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 [0,15 ; 0,48]	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

SSR= survie sans rechute ; NE = non estimable

L'amélioration de la survie sans rechute a été observé dans le sous groupe à risque élevé de la classification NIH (RR = 0,29 [0,18 ; 0,49]) et dans les sous groupes à risque modéré (RR = 0,16 [0,03 ; 0,70]) ou élevé (RR = 0,27 [0,15 ; 0,48]) de la classification AFIP.

Aucun bénéfice n'a été observé dans les sous groupes à faible et très faible risques.

3.2. Tolérance

Des arrêts de traitement pour événement indésirable se sont produits chez 57 patients du groupe GLIVEC et 11 dans le groupe placebo.

Les événements indésirables digestifs ont été fréquents (diarrhée : 59,3% avec GLIVEC vs 29,3% avec placebo, nausées : 53,1% vs 27,8%, vomissements : 25,5% vs 13,9%) ainsi qu'une rétention hydrique (œdème périorbital : 47,2% avec GLIVEC vs 14,5% avec placebo, œdème périphérique : 26,7% vs 14,8%).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de GLIVEC en traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) ont été évaluées dans une étude randomisée versus placebo chez des patients ayant subi une résection complète chirurgicale d'une tumeur primitive, ≥ 3 cm, localisée et KIT+. La durée de traitement a été 12 mois. Les résultats sont ceux d'une troisième analyse intermédiaire.

A un an, la survie sans rechute (critère principal) a été de 97,7% dans le groupe GLIVEC versus 82,3% dans le groupe placebo (HR = 0,113 [0,049 – 0,264] ; $p < 0,0001$) soit une réduction absolue de 15,4%. En revanche, la survie globale à 2 ans n'a pas différé entre GLIVEC (98,8%) et placebo (97,6%) soit RR = 0,663 [0,217 ; 2,028] ; $p = 0,468$.

Une deuxième analyse intégrant les items des deux classifications reconnues pour l'évaluation du risque de rechute des GIST en plus de la taille tumorale a été réalisée en post-hoc.

Une amélioration de la survie sans récurrence avec GLIVEC para rapport au placebo a été observée dans le sous groupe à risque élevé de la classification NIH (RR = 0,29 [0,18 ; 0,49]) et dans les sous groupes à risque modéré (RR = 0,16 [0,03 ; 0,70]) ou élevé (RR = 0,27 [0,15 ; 0,48]) de la classification AFIP. Cependant, aucun bénéfice n'a été observé dans les sous groupes à faible et très faible risque de récurrence.

Les données d'efficacité suggèrent une réduction progressive de l'effet du traitement 6 mois après l'arrêt de GLIVEC. Deux études^{3 4} sont en cours pour évaluer la durée optimale de traitement dans cette indication.

Les événements indésirables les plus fréquents dans le groupe GLIVEC ont été des troubles digestifs et une rétention hydrique.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des affections graves mettant en jeu le pronostic vital ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Il s'agit d'un traitement préventif de la récurrence de GIST ;

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ;

Intérêt de santé publique attendu :

Les tumeurs stromales gastro-intestinales représentent un fardeau de santé publique faible du fait de leur rareté. Le fardeau de la pathologie correspondant à la population plus restreinte relevant de l'indication thérapeutique de GLIVEC (patients à risque intermédiaire/modéré ou élevé de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale) ne peut donc être que faible.

L'amélioration de la prise en charge des tumeurs stromales gastro-intestinales constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer). L'intérêt d'une réponse à ce besoin est d'autant plus important qu'il n'existe actuellement aucun traitement disponible en situation adjuvante.

Compte tenu de la population très restreinte des patients concernés, l'impact attendu en pratique sur la morbidité, à l'échelle populationnelle, ne peut être que faible. Toutefois, cet impact pourrait être plus réduit compte tenu des incertitudes liées au traitement (durée dose optimale de traitement, développement de résistance secondaire à l'imatinib en situation métastatique).

Les résultats de l'étude clinique présentés ne sont également pas suffisants pour présumer d'un impact de la spécialité GLIVEC sur la mortalité et il est nécessaire de disposer des résultats de l'étude clinique EORTC actuellement en cours.

Ainsi, GLIVEC n'est donc susceptible d'apporter qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

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

Le service médical rendu par GLIVEC est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

GLIVEC apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la prise en charge des patients présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive, en tant que traitement adjuvant.

3 Etude EORTC 62024 (2 ans de GLIVEC vs surveillance)

4 Etude SSGXVIII/AIO (3 ans de GLIVEC vs 1 an)

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur (résection R0) est le seul traitement potentiellement curatif des GIST. Néanmoins, le taux de rechute après exérèse est de plus de 50% à 2 ans⁵ et l'estimation du taux de survie à 5 ans est de 50%⁶. Le risque de rechute est fonction de la taille de la tumeur, de son index mitotique et de sa localisation. GLIVEC représente un traitement de première intention des GIST Kit (CD117) positive opérés et dont le risque de rechute est intermédiaire ou modéré à élevé selon les classifications NIH et AFIP.

4.4. Population cible

La population cible de GLIVEC dans cette extension d'indication est constituée des patients présentant un risque intermédiaire ou modéré à élevé de rechute (selon les classifications NIH et AFIP) après résection des GIST Kit (CD117) positive.

D'après une étude menée en Suède sur les GIST⁷, leur prévalence a été de 129 par million d'habitants et leur incidence annuelle a été estimée à 14,5 par million d'habitants.

D'après une étude publiée par De Matteo, le taux de GIST localisés résécables peut être estimé à 40%⁵.

Appliquée à la population française (INSEE, 2009), la prévalence des GIST est estimée à environ 8 300 patients dont 3 300 avec une GIST localisée résécable et l'incidence à environ 930 nouveaux cas par an, dont 370 avec une GIST localisée résécable.

A ce jour, on ne dispose pas de données françaises publiées relatives à la répartition des patients selon les classifications NIH et AFIP. Dans l'étude pivot Z9001, la répartition⁸ des patients par groupe de risques (NIH et AFIP) a été la suivante :

- NIH :
 - risque intermédiaire = 25,7%
 - risque élevé = 44,8%
- AFIP :
 - risque modéré = 24,6%,
 - risque élevé = 29,7%.

Ainsi, entre 200 et 260 patients par an auraient une GIST localisée résécable à risque modéré/intermédiaire à élevé.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans cette extension d'indication.

4.5.1. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

5 DeMatteo et al. Two hundred gastro-intestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery* 2000; 23: 51-58.

6 National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma- V2 2009. Disponible au: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/Soft_Tissue_Sarcoma.pdf. Accédé le 28/06/09.

7 Nilsson B and Co. Gastrointestinal Stromal Tumors: the incidence, prevalence, clinical course and prognosis in the preimatinib mesylate era. A population based study in Western Sweden. *Cancer* 2005; 103(4):821-9

8 Response to Questions, déposé au CHMP le 26/01/2009, page 7 du dossier GLIVEC