



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 janvier 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 5 octobre 2004 (JO du 19 octobre 2004)

GLIVEC 100 mg, comprimé pelliculé
B/60 (CIP : 362 247-5)

GLIVEC 400 mg, comprimé pelliculé
B/30 (CIP : 362 249-8)

Laboratoire Novartis Pharma S.A.S.

imatinib (mésilate)
Code ATC : L01XE01

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 : 7/11/2001 (procédure centralisée)

Rectificatifs d'AMM :

24/05/2002 (GIST métastatiques ou inopérables)

19/12/2002 (LMC en première intention)

13/09/2006 (LAL Ph+ - DFSP)

28/11/2006 (SMD/SMP - SHE/LCE)

29/04/2009 (GIST en traitement adjuvant)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

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

Indications thérapeutiques :

« 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 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/myéoprolifératifs (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 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 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 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 résécables 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. »

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

D'après les données GERS au cumul mobile annuel de novembre 2010, 60 757 boîtes de GLIVEC 400 mg et 29 003 boîtes de GLIVEC 100 mg ont été vendues.

En considérant une exposition moyenne de 400 mg par jour, le nombre de patients exposés à GLIVEC en France est estimé à 6 300 patients-année.

Actualisation des données :

1) Résultats des essais cliniques

Le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques, notamment :

- dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) nouvellement diagnostiquée (cf. avis CT du 16 juillet 2003), les données de suivi à 7 ans de l'étude 0106 (IRIS) (actualisation du RCP du 29/04/2009) ;
- dans la LMC en seconde intention en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha (cf. avis CT du 12 juin 2002 et 7 avril 2004), les données de suivi à 6 ans de l'étude de phase II non comparative 0110 chez les patients en phase chronique confirmée¹ ;
- dans la LMC en phase accélérée et en crise blastique (cf. avis CT du 12 juin 2002 et 7 avril 2004), les données de suivi à 48 mois des études de phase II 0109 et 0102² ;
- dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) métastatiques et/ou non résécables (cf. avis CT du 4 décembre 2002), les données de suivi à 63 mois de l'étude de phase II B222³. les résultats de l'étude de l'European Organisation for Research and treatment of Cancer^{4,5} et de l'étude Intergroup S0033⁶.

L'ensemble de ces données ne donne pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la transparence.

2) Tolérance

Les données de tolérance des essais cliniques et les données de pharmacovigilance post commercialisation (PSUR couvrant la période du 11 mai 2005 au 10 mai 2009), en l'état actuel des connaissances, ne remettent pas en cause la place de GLIVEC dans les indications de l'AMM.

Concernant le risque d'insuffisance cardiaque sévère et de dysfonctionnement ventriculaire gauche (cf. avis CT du 14 février 2007), la mise en garde suivante a été ajoutée à la rubrique 4.4 du RCP : « Les patients présentant des pathologies cardiaques ou des facteurs de risque de survenue d'insuffisance cardiaque devront être étroitement surveillés, et tout patient présentant des signes ou des symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque doit faire l'objet d'une évaluation et être traité » (modification du RCP du 28/03/2007).

3) Résultats des études post-inscription (cf. annexe)

Le laboratoire a présenté les résultats intermédiaires de deux études post-inscription afin de décrire les conditions réelles d'utilisation de GLIVEC :

- dans la LMC, l'analyse intermédiaire de l'étude LMC ;
- dans les GIST Kit (CD117) positive non résécables et/ou métastatiques, l'analyse intermédiaire de l'étude EPIGIST.

¹ Hochhaus A et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. Blood. 2008 Feb 1;111(3):1039-43. Erratum in Blood. 2008 Jul 15;112(2):452. Gambacorti, Carlo

² Silver RT et al. Sustained durability of responses and improved progression-free and overall survival with imatinib treatment for accelerated phase and blast crisis chronic myeloid leukemia: long-term follow-up of the ST1571 0102 and 0109 trials. Haematologica. 2009;94(5):743-4

³ Blanke CD et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):620-5

⁴ Verweij J et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumor with high-dose imatinib: randomized trial. Lancet 2004;364:1127-34

⁵ Zalcberg JR et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. Eur J Cancer. 2005;41(12):1751-7

⁶ Blanke CD et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. J Clin Oncol. 2008 ; 1;26(4):626-32

a) Etude LMC

L'étude LMC est une étude observationnelle de patients traités par GLIVEC pour une LMC, visant à décrire les caractéristiques des patients traités, les modalités de prescription du traitement, et à évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population en termes de morbi-mortalité. La description de l'impact socio-économique de la maladie (consommations des soins et services de santé) et l'évolution de la qualité de vie étaient des objectifs secondaires.

L'étude LMC, initiée en 2006, est une étude observationnelle réalisée en France auprès d'un échantillon de médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge des LMC (oncologues, hématologues et internistes) hospitaliers et libéraux. Cette cohorte est constituée de patients présentant un diagnostic de LMC Chromosome Philadelphie positif et traités pour la première fois par imatinib et est suivie pendant 5 ans. Les patients pouvaient soit débiter un traitement par GLIVEC lors de l'inclusion dans l'étude soit étaient déjà traités.

Au total, sur les 486 médecins contactés pour participer à l'étude, 55 ont accepté de participer à l'étude et 39 ont été actifs (inclusion d'au moins 1 patient). Ces derniers ont inclus 359 patients sur une période d'inclusion de 2 ans dont 320 patients ont été analysés.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :

- 60,9% des patients étaient des hommes ;
- L'âge moyen à l'inclusion était de 58,2 ans ;
- A l'inclusion, les patients avaient une ancienneté moyenne de leur maladie initiale d'environ 37,8 mois $\pm$ 40,1 mois ;
- une grande majorité des patients (91,8%) étaient en phase chronique au diagnostic.

Les conditions de prescription de GLIVEC chez ces patients ont été les suivantes :

- L'initiation du traitement a été réalisée pour 50% des patients dans le mois suivant le diagnostic initial pour les patients diagnostiqués en phase accélérée ou blastique et en moyenne dans les 10 mois pour les patients en phase chronique au diagnostic.
- Avant l'initiation du traitement par imatinib, environ la moitié des patients ont été traités précédemment par un autre traitement médicamenteux pour leur LMC, essentiellement par l'hydroxyurée (88%). Seuls 30% des patients en phase chronique ont reçu antérieurement de l'interféron. Les allogreffes et autogreffes ont été peu fréquentes.

L'analyse de la survie globale a été menée sur 326 patients avec un suivi médian théorique depuis l'initiation de GLIVEC de 3,6 ans.

La survie globale évaluée en conditions réelles d'utilisation à 1 an et à 2 ans a été estimée à 98,4% (IC95% = [96,2% ; 99,3%]) et 96,9% (IC95% = [94,1% ; 98,4%]) respectivement.

Ces résultats sont du même ordre que ceux observés dans l'essai clinique IRIS⁷ chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiqués avec un taux de survie à un an de 98,9% et de 96% à 2 ans et dans l'essai clinique 110⁸ chez des patients atteints de LMC traités après échec ou intolérance au traitement par interféron α avec un taux de survie à un an de 97,2% et de 90,8% à 2 ans.

Les effets indésirables rapportés au cours de l'étude sont similaires à ceux observés au cours des essais cliniques.

Le retentissement du traitement sur la qualité de vie ne peut être évalué à ce stade de l'analyse intermédiaire en raison du nombre limité de patients avec des données de suivi exploitables.

⁷ O'Brien S et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase myeloid leukemia. *NEJM*. 2003;348 :994-1004

⁸ Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, Guilhot F, Schiffer CA, Cortes J, Niederwieser DW, Gambacorti-Passerini C, Stone RM, Goldman J, Fischer T, O'Brien SG, Reiffers JJ, Mone M, Krahne T, Talpaz M, Kantarjian HM. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1039-43. Erratum in *Blood*. 2008 Jul 15;112(2):452. Gambacorti, Carlo.

En conclusion, les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude LMC portant sur 326 patients analysables indiquent :

- un faible taux de participation des cliniciens à cette étude sans doute liée à la compétitivité de cet observatoire avec les nombreux essais cliniques en cours en France dans cette pathologie. Les difficultés de recrutement ont conduit le laboratoire à allonger la période d'inclusion toutefois, d'autres solutions auraient pu être explorées plus rapidement (notamment nouveau tirage au sort, meilleur ciblage des cliniciens concernés par la prise en charge des LMC) pour permettre une meilleure représentativité des médecins participants et pour palier au défaut de recrutement des médecins acceptant de participer et des inclusions.
- un certain respect des modalités d'utilisation vis-à-vis des recommandations officielles de l'AMM cependant seuls 30% des patients en phase chronique au diagnostic ont reçu antérieurement de l'interféron. La majorité de ces patients ont reçu un traitement antérieur par hydroxyurée (88%). A noter toutefois que pour les patients ayant débuté le traitement par GLIVEC avant son extension d'indication en première ligne, seuls 21/37 avaient été traités au préalable par interféron alpha.

Les résultats sur la survie, bien que conformes aux résultats attendus sur la base des essais cliniques ayant été menés avec GLIVEC, sont à considérer avec prudence d'une part, en raison du caractère largement rétrospectif des données recueillies (15 cas incidents) et d'autre part, de l'absence d'exhaustivité des décès notifiés dans le registre (patients traités lors de la mise à disposition de GLIVEC et décédés avant l'étude) dans l'ensemble des centres participants.

b) Etude EPIGIST

Le laboratoire a présenté les données issues de l'analyse intermédiaire de l'étude EPIGIST, étude observationnelle de patients traités par GLIVEC pour une GIST, visant à décrire les caractéristiques des patients traités, les modalités de prescription du traitement, et à évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population en termes de morbi-mortalité. La description de l'impact socio-économique de la maladie (consommation des soins et services de santé) et l'évolution de la qualité de vie étaient des objectifs secondaires.

L'étude EPIGIST, initiée en 2006, est une étude observationnelle réalisée en France auprès d'un échantillon de médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge des GIST (oncologues, gastro-entérologues, internistes) hospitaliers et libéraux. Cette cohorte est constituée de patients présentant un diagnostic de GIST confirmé par immunohistochimie et traités pour la première fois par imatinib pour une tumeur stromale gastro-intestinale maligne Kit (CD117) positive non résécable et/ou métastatique et est suivie pendant une période minimale de 3 ans et maximale de 4 ans. Les patients pouvaient soit débiter un traitement par GLIVEC lors de l'inclusion dans l'étude soit étaient déjà traités.

Au total, sur les 407 médecins contactés pour participer à l'étude, 47 ont accepté de participer à l'étude et 30 ont été actifs (inclusion d'au moins 1 patient). Ces derniers ont inclus 135 patients sur une période d'inclusion de 2 ans dont 108 patients répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion ont été analysés.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :

- 60,2% des patients étaient des hommes;
- L'âge moyen au diagnostic était de 58,4 ans ;
- une grande majorité des patients (83,5%) présentait un stade métastatique de la maladie (métastases essentiellement hépatiques). Conformément aux critères d'inclusion retenus pour l'étude, seul un nombre limité de patients ont reçus GLIVEC à un stade localisé de la pathologie (7/108).

Les conditions de prescription de GLIVEC chez ces patients ont été les suivantes :

- L'initiation du traitement a été réalisée pour 50% des patients dans les 2 mois suivant le diagnostic initial pour les patients diagnostiqués d'emblée avec des métastases et dans les 13 mois pour les patients non métastatiques au diagnostic.

- Avant l'initiation du traitement par imatinib, près de 68% des patients ont subi au moins une intervention chirurgicale pour le traitement de leur GIST. Le recours antérieur à la radiothérapie ou à la chimiothérapie a été rare (<1%). Pour rappel, dans l'essai Demetri, le pourcentage de patients ayant une chirurgie ou une chimiothérapie avant d'être traité par GLIVEC était de 98% et de 51% respectivement.

L'analyse de la survie globale a été menée sur 114 patients avec un suivi médian théorique depuis l'initiation de GLIVEC de 2,1 ans.

La survie globale évaluée en conditions réelles d'utilisation à 1 an et à 2 ans a été estimée à 88,2% (IC95% = [80,1% ; 93,1%]) et 83,9% (IC95% = [74,5% ; 90,1%]) respectivement.

Ces résultats sont du même ordre que ceux observés dans l'essai clinique Demetri avec un taux de survie à un an de 90% et de 80% à 2 ans.

Les effets indésirables rapportés au cours de l'étude sont similaires à ceux observés au cours de l'essai clinique.

Le retentissement du traitement sur la qualité de vie ne peut être évalué à ce stade de l'analyse intermédiaire en raison du nombre limité de patients avec des données de suivi exploitables.

En conclusion, les résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude EPIGIST portant sur 108 patients analysables indiquent :

- un faible taux de participation des cliniciens à cette étude sans doute lié à la compétitivité de cet observatoire avec les multiples essais cliniques en cours en France dans cette pathologie.
- un respect des conditions d'utilisation vis-à-vis de l'AMM.

Les résultats sur la survie, bien que conformes aux résultats attendus sur la base des essais cliniques ayant été menés avec GLIVEC, sont à considérer avec prudence d'une part, en raison du caractère largement rétrospectif des données recueillies (19 cas incidents) et d'autre part, de l'absence d'exhaustivité des décès notifiés dans le registre (patients traités lors de la mise à disposition de GLIVEC et décédés avant l'étude) dans l'ensemble des centres participants.

La Commission de la Transparence souhaite disposer des résultats définitifs de ces études.

4) Place dans la stratégie thérapeutique

▪ LMC

Le traitement par imatinib (400 mg/j en phase chronique) est recommandé en première intention pour tous les patients atteints de LMC en phase chronique^{9,10,11}.

Le traitement par des inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération dasatinib (SPRYCEL), nilotinib (TASIGNA) sont également indiqués dans la LMC en phase chronique en échec ou intolérance à l'imatinib (cf. avis CT du 14 mars 2007 et du 20 février 2008) ou dans la LMC nouvellement diagnostiquée (non encore évalué par la CT).

L'allogreffe de CSH est recommandée chez les patients en phase accélérée ou en transformation aiguë après obtention d'une réduction tumorale par inhibiteurs de tyrosine kinase donnés seuls ou en association. Elle est aussi indiquée en cas de mutation T315I ou en cas d'échec des inhibiteurs de deuxième génération chez des sujets jeunes possédant un donneur HLA identique (référentiel SFH, 2009).

Le recours à l'hydroxyurée est possible chez les patients qui présentent une contre-indication absolue aux inhibiteurs de tyrosine kinase ou qui ne peuvent pas, du fait de leur âge ou de leur condition physique, recevoir une allogreffe de CSH.

▪ LAL Ph+

L'imatinib représente le traitement de choix de la LAL PH+ en association à la chimiothérapie en première ligne et en monothérapie chez les patients réfractaires ou en rechute.

Le dasatinib (SPRYCEL) représente une alternative chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib.

▪ Syndromes myélodyslasiques (SMD) et myéloprolifératifs (SMP)

L'imatinib constitue un traitement de première intention des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (leucémie myélomonocytaire chronique, leucémie myéloïde chronique atypique, leucémie myélomonocytaire chronique juvénile, avec des formes SMD/SMP indéterminées) associés à un réarrangement du gène PDGFR lorsqu'une allogreffe ne peut être réalisée.

VIDAZA (azacitidine) est un médicament indiqué en cas d'impossibilité de greffe chez les patients avec un SMD de risque intermédiaire 2 ou élevé.

▪ Syndrome hyperéosinophilique (SHE) et leucémie chronique à éosinophiles (LCE)

En l'absence d'hyperéosinophilie importante et de désordre organique, un suivi rapproché du patient est l'attitude généralement admise.

La connaissance du statut du transcrit FIP1L1-PDGFR alpha¹² est maintenant recommandée au moment du diagnostic initial pour définir la stratégie thérapeutique et envisager l'utilisation de l'imatinib en première intention chez les porteurs de ce réarrangement. Une évaluation à l'issue d'un mois de traitement est nécessaire afin de juger de la poursuite de la thérapeutique par imatinib.

▪ GIST

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 ans¹³ et l'estimation du taux de survie à 5 ans est de 50%¹⁴. Le risque de rechute est fonction de la taille de la tumeur, de son index mitotique et de sa localisation. L'imatinib représente un traitement de première intention des GIST Kit (CD117)

⁹ Baccarani M et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2006 Sep 15;108(6):1809-20

¹⁰ Hochhaus A, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2008 May;19 Suppl 2:ii63-4.

¹¹ NCCN Clinical Practice in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia.V.2.2009

¹² Cette recherche se fait soit par analyse cytogénétique en FISH, soit par la détection en biologie moléculaire du transcrit FIP1L1-PDGFR alpha

¹³ DeMatteo et al. Two hundred gastro-intestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. Annals of surgery 2000; 23: 51-58.

¹⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma- V2 2009. Disponible sur: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/Soft_Tissue_Sarcoma.pdf. Accédé le 28/06/09.

positive opérés et dont le risque de rechute est intermédiaire ou modéré à élevé selon les classifications NIH et AFIP.

La place de l'imatinib comme traitement de référence chez les patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales GIST malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques est confirmée dans les recommandations internationales¹⁵.

▪ **Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP)**

Le traitement de référence du DFSP est chirurgical avec le respect de marges d'exérèse saines d'au moins 3 cm¹⁶.

Le traitement des récurrences peut être également chirurgical. Toutefois, la taille de la tumeur, sa localisation ainsi que l'issue fonctionnelle ou cosmétique peuvent limiter son indication¹⁷.

En cas de tumeur localisée non résécable ou métastatique, GLIVEC représente un traitement de première intention.

Réévaluation du service médical rendu :

Les données fournies ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport aux avis précédents de la Commission de la transparence.

Les indications de GLIVEC sont des maladies orphelines graves menaçant le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables de GLIVEC est important.

Il s'agit d'un traitement à visée curative.

Il existe des alternatives médicamenteuses et/ou non médicamenteuses dans les différentes indications de GLIVEC.

Au vu des données disponibles, l'Intérêt de Santé Publique de GLIVEC reste inchangé.

Le service médical rendu par GLIVEC reste important dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 100 %

¹⁵ Casali PG, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay JY; ESMO Guidelines Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2008 ;19 Suppl 2:ii35-8

¹⁶ L. Bianchini, G M. F Pedeutour. De la cytogénétique à la cytogénomique du dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (dermatofibrosarcoma protuberans) et des tumeurs apparentées. Bulletin du Cancer. Volume 94, Numéro 2, 179-89, 2007,

¹⁷ The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Dermatofibrosarcoma Protuberans. Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.2.2007

**AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTE PUBLIQUE et ETUDES POST-
INSCRIPTION
SUR LES RESULTATS PRELIMINAIRES (mai 2009)
DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION GLIVEC (LMC)**

PROTOCOLE : Etude LMC : Observatoire des leucémies myéloïdes chroniques traitées par imatinib.
VERSION : Rapport préliminaire (mai 2009)
SPECIALITE : GLIVEC
LABORATOIRE : **Novartis**
DATE AVIS :

1. Rappel du contexte et de la demande d'étude

La demande d'étude émane du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et a été reprise dans une convention (17/03/2003).

Le libellé de la demande était le suivant :

« Le laboratoire s'engage à mener une étude d'épidémiologie clinique sur une cohorte et une durée jugées pertinentes par le comité de pilotage scientifique de l'étude. Cette étude devra permettre :

- d'évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (bénéfice clinique, tolérance,...) ;

- de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, coprescriptions) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie,...).

Un comité de pilotage scientifique indépendant, comprenant des experts cliniciens et épidémiologistes doit être proposé, pour accord au Directeur Général de la Santé. L'étude sera réalisée par un organisme de recherche public agréé par la DGS et son financement sera assuré par Novartis. »

Le protocole de l'étude LMC : Observatoire des leucémies myéloïdes chroniques traitées par imatinib a été validé par le groupe ISP de la Commission de la Transparence le 12/09/2006.

Un premier rapport préliminaire a été déposé dans le cadre du renouvellement d'inscription de la spécialité sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Les inclusions dans l'étude LMC sont toujours en cours.

2. Résumé de l'étude proposée en réponse à la demande d'étude

Pour répondre à la demande d'étude, le laboratoire a conduit une étude observationnelle réalisée en France auprès d'un échantillon de médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge des LMC (oncologues, hématologues et internistes) exerçant en centres publics et privés.

Les objectifs de cette étude sont de décrire les caractéristiques des patients traités, les modalités de prescription du traitement, et d'évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population en termes de morbi-mortalité. La description de l'impact socio-économique de la maladie (consommations des soins et services de santé) et l'évolution de la qualité de vie sont des objectifs secondaires.

Dans cette étude, une cohorte de patients avec un diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC) Chromosome Philadelphie positif et **traités** par imatinib a été constituée et suivie pendant une période de 5 ans.

Le critère de jugement principal est la survie globale sous GLIVEC depuis le début du traitement.

L'étude réalisée a été proposée aux oncologues, hématologues et internistes impliqués dans la prise en charge des LMC tirés au sort à partir d'un fichier quasi-exhaustif. Ce tirage a été réalisé selon la méthode des quotas (variables de stratification : situation géographique, type d'exercice).

Chaque spécialiste ayant accepté de participer devait inclure **tous les patients consécutifs** ayant débuté un traitement par l'imatinib entre le 18 février 2002 et la fin de la période d'inclusion et répondant aux critères d'éligibilité.

Deux cohortes ont été considérées. Une cohorte de patients prévalents dont le traitement par GLIVEC a été initié entre le 18 février 2002 et le début de la période d'inclusion (rétro- prospectif) et une cohorte de patients incidents dont le traitement par GLIVEC a été initié au cours de la période

d'inclusion (prospectif). Un registre des patients décédés entre le 18 février 2002 et le début de la période d'inclusion devait être également maintenu. Les données étaient recueillies annuellement au cours d'une consultation de suivi. Les données collectées auprès des patients (auto-questionnaires de qualité de vie et de consommation de soins) ont été recueillies à l'inclusion puis tous les 6 mois.

Les inclusions ont débutées en décembre 2006 et sont encore en cours. Au total, 545 patients étaient initialement prévus pour garantir une précision sur la survie globale de 3%.

2.1. Commentaires méthodologiques

Lors de l'examen du protocole, le groupe avait discuté de la représentativité de l'échantillon de médecins sélectionnés et avait souhaité que les hypothèses du calcul du nombre de sujets nécessaires soient révisées en tenant compte de la durée de suivi des patients et du nombre de cas prévalents inclus. La gestion des données manquantes et des perdus de vue a dû être précisée. Le groupe avait également conseillé de prévoir une documentation multidimensionnelle des effets sur la qualité de vie y compris sur le ressenti social de la maladie.

Un premier amendement au protocole visant à prolonger la période d'inclusion et à accepter l'inclusion de patients dont le traitement par GLIVEC a été initié entre le 18 février 2002 et la fin de la période d'inclusion (et non à compter du 1^{er} juin 2003) a été soumis au groupe.

2.2. Principaux résultats de l'étude LMC

Les résultats présentés ci-dessous sont issus d'une analyse intermédiaire conduite dans le cadre de la réinscription de GLIVEC sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

2.2.1. Description des médecins

Sur un total de 1328 médecins spécialistes (oncologues, hématologues et internistes) contactés impliqués dans la prise en charge des LMC identifiés à partir de ce fichier, 486 ont été sélectionnés à l'issue du tirage au sort et contactés, 55 (55 étaient initialement prévus) ont accepté de participer à l'étude (le motif principal de non-participation était qu'ils ne suivaient pas assez de patients atteints de LMC) et 39 ont été actifs (inclusion d'au moins 1 patient).

Parmi ces derniers, 35 (89,7%) exerçaient en secteur public, 2 (5,1%) en centre anticancéreux et 2 (5,1%) exerçaient en secteur privé. Les hématologues constituent la spécialité la plus représentée (76,9%). Les médecins ayant accepté de participer à l'étude sont majoritairement des hématologues (89%) et la moitié sont membres de l'association Fi-LMC.

En considérant l'ensemble des médecins contactés, le taux de participation a été de **11,3%**.

Le nombre moyen de patients inclus par médecin spécialiste était de 10,2 avec un minimum de 1 et un maximum de 47.

2.2.2. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Au 23 février 2009, les 39 médecins actifs ont inclus 359 patients sur une période de 2 ans (545 étaient initialement prévus sur une période d'un an) parmi lesquels 39 patients exclus de l'analyse car leurs données à l'inclusion n'étaient pas disponibles.

Le sex-ratio (H/F) des patients inclus est de 1,56. L'âge moyen est de 58,2 ans.

A l'inclusion, les patients avaient une ancienneté moyenne de leur maladie initiale d'environ 37,8 mois $\pm$ 40,1 mois.

Sur les 320 patients analysés, 294 (91,8%) étaient en phase chronique au diagnostic, 19 étaient en phase accélérée et un patient était en phase blastique au diagnostic. Pour 6 patients, la phase de la LMC au diagnostic n'était pas connue lors de l'analyse.

Un total de 16 patients a enregistré une évolution de leur maladie entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude, le plus souvent vers la phase chronique. Aucun patient ne présentait une évolution vers la phase blastique. L'unique patient en phase blastique au diagnostic a évolué vers une phase chronique au moment de l'inclusion dans l'étude.

Le bilan biologique met principalement en évidence une hyperleucocytose et une augmentation du taux des plaquettes. Selon le score de Sokal, 54,5% (116/294) des patients en phase chronique

présentent un risque intermédiaire, 23,5% un risque faible et 22,1% (47/294) un risque élevé. Pour les patients en phase accélérée, 78,6% présentent un risque élevé.

Le caryotype a été réalisé pour 99,7% des patients et a permis d'identifier 15,1% de patients porteurs d'une anomalie additionnelle. La PCR réalisée au diagnostic pour 90% des patients a mis en évidence le point de cassure MBCR sur le chromosome 22 du gène BCR comme le plus fréquemment observé.

2.2.3. Description des modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions) et de la stratégie thérapeutique

Sur les 320 patients analysés, 15 ont débuté le traitement par GLIVEC à l'inclusion dans l'étude (ou peu après) et 300 étaient déjà traités au moment de l'inclusion (cas prévalents). Pour 5 patients, la date d'initiation est non connue.

L'initiation du traitement est réalisée pour 50% des patients dans le mois suivant le diagnostic initial pour les patients diagnostiqués en phase accélérée ou blastique et en moyenne dans les 10 mois pour les patients en phase chronique au diagnostic. Pour près de 16% des patients, l'instauration de GLIVEC a été réalisée plus d'un an après le diagnostic.

Avant l'initiation du traitement par imatinib, 176 patients ont été traités précédemment par un autre traitement médicamenteux pour leur LMC, essentiellement par l'hydroxyurée (88%). Seuls 30% des patients en phase chronique ont reçu antérieurement de l'interféron. Les allogreffes et autogreffes ont été peu fréquentes. Parmi les patients ayant débuté le traitement par GLIVEC avant son extension d'indication en première ligne, seuls 21/37 avaient été au préalable traités par interféron alpha.

La posologie initiale était de 400 mg/jour (médiane) pour les patients en phase chronique au diagnostic et de 600 mg/jour (médiane) pour les patients en phase accélérée, ce qui correspond aux posologies initiales recommandées par le résumé des caractéristiques du produit.

Les 300 patients prévalents, déjà traités par GLIVEC lors de l'inclusion, étaient traités en moyenne depuis 29 mois. L'observance rapportée par l'investigateur était supérieure à 90% pour la quasi-totalité des patients.

Les traitements associés ont été renseignés à partir d'un questionnaire de consommation de ressources complété par les patients. Chez les 247 patients ayant retourné au moins un questionnaire, les médicaments les plus souvent associés à l'imatinib étaient les diurétiques (19,4%), le magnésium, potassium (12,1%), les anti-H2 et IPP (11,3%) et les anti-diarrhéiques et antalgiques (10,5%).

2.2.4. Efficacité de l'imatinib en pratique réelle

L'analyse de la survie globale a été menée sur 326 patients (313 patients inclus et 16 patients issus du registre des décès), à partir de la date d'initiation de GLIVEC et la date connue des dernières nouvelles. Un total de 19 décès a été recensé.

Le suivi médian théorique depuis l'initiation de GLIVEC est de 3,6 ans. Il est de 1,5 an depuis l'inclusion.

La survie globale à un an est estimée à 98,4% (IC95% = [96,2% ; 99,3%]). La survie globale à 2 ans est estimée à 96,9% (IC95% = [94,1% ; 98,4%]).

La détermination des facteurs pronostiques liés à la survie globale n'a pas été réalisée au stade de cette analyse intermédiaire.

Entre l'initiation de GLIVEC et l'inclusion dans l'étude :

- plus de 95% (279/284) des patients ayant eu un suivi hématologique présentaient une réponse hématologique complète, obtenue généralement moins de 3 mois après l'initiation de GLIVEC.
- 80% (200/241) des patients ayant eu un suivi cytogénétique présentaient une réponse cytogénétique complète en moyenne 9 mois après le début du traitement.
- 37,0% et 40,8% des patients ayant eu un suivi moléculaire présentaient une réponse moléculaire complète ou majeure respectivement selon l'appréciation de l'investigateur environ 26 mois après le début du traitement.

Au cours du suivi (à la date des dernières nouvelles), la majorité des patients conservent une réponse hématologique et cytogénétique complète. La perte de réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire s'observait pour 8,0%, 12% et 11,1% des patients respectivement.

Concernant l'évolution des stades de la maladie au cours du suivi, seuls 2 des 191 patients ayant un suivi à 12 mois $\pm$ 3 mois sont passés en phase accélérée. Quinze patients présentant une phase accélérée de la maladie au diagnostic sont passés en phase chronique.

Parmi les 300 patients ayant débuté GLIVEC avant l'inclusion, 6 patients (2,0%) ont développé une résistance entre l'initiation et l'inclusion.

Les données de qualité de vie évaluées par le SF-36 sont disponibles pour 250 patients à l'inclusion $\pm$ 2 mois et pour 150 patients à 12 mois $\pm$ 2 mois.

On constate une certaine stabilité de l'évolution des scores physique et psychique, mesurés par le SF-36 après 12 mois de suivi (+ 3 points et + 6 points respectivement).

Les données de qualité de vie évaluées par le SF-36 et le QLQ-C30 ne sont disponibles lors du suivi que pour un nombre limité des patients et l'analyse de l'évolution de la qualité de vie n'a pas été limitée aux patients ayant des données de suivi disponibles. Elles ne sont donc pas interprétables.

Parmi les 213 patients ayant eu au moins une visite de suivi au cours de l'étude, 176 n'ont eu aucun arrêt de GLIVEC (83,0%) et 26 ont présenté au moins une interruption de GLIVEC essentiellement motivée par une intolérance hématologique ou extra-hématologique (44,0%).

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient des affections de la peau et du tissu sous-cutané (13,0%) avec essentiellement un œdème palpébral, des affections gastro-intestinales (11,1%) essentiellement des diarrhées et nausée et des affections musculo-squelettiques (10,6%) à type de crampes.

Parmi eux, 41 effets indésirables ont été rapportés comme graves et concernaient 34 patients, dont 6 décès (3 étaient liés à la survenue d'une tumeur ou d'un cancer). Deux de ces effets ont été considérés comme reliés à l'imatinib. Il s'agissait d'un érythème diffus squameux et d'une hépatite cytolytique.

2.2.5. Consommation des ressources

Au total, 247 patients ont renvoyé au moins un questionnaire de consommation des ressources.

Les patients sont majoritairement suivis par leur spécialiste et leur généraliste (suivi mixte dans 58,3% des cas). Pour les autres, 98 patients sont suivis exclusivement par un spécialiste et 5 exclusivement par un médecin généraliste.

Le rythme annuel moyen des consultations est de 7.

Environ 80% des patients ont bénéficié d'au moins un bilan sanguin. Seuls 15 patients ont bénéficié d'un scanner, 8 d'une IRM et 1 d'un TEP-scan.

Trente et un patients ont été hospitalisés au moins une fois sur la période d'observation et 43 ont bénéficié d'au moins un arrêt de travail.

2.3. Conclusions

Le laboratoire a présenté les données issues de l'analyse intermédiaire de l'étude LMC.

Ces résultats indiquent :

- un faible taux de participation des cliniciens à cette étude sans doute lié à la compétitivité de cet observatoire avec les nombreux essais cliniques en cours en France dans cette pathologie. Les difficultés de recrutement ont conduit le laboratoire à allonger la période d'inclusion toutefois, d'autres solutions auraient pu être explorées plus rapidement (notamment nouveau tirage au sort, meilleur ciblage des cliniciens concernés par la prise en charge des LMC) pour permettre une meilleure représentativité des médecins participants et pour palier au défaut de recrutement des médecins acceptant de participer et des inclusions.
- un certain respect des modalités d'utilisation vis-à-vis des recommandations officielles de l'AMM cependant seuls 30% des patients en phase chronique au diagnostic ont reçu antérieurement de l'interféron. La majorité de ces patients ont reçu un traitement antérieur par hydroxyurée (88%). A noter toutefois que pour les patients ayant débuté le traitement par GLIVEC avant son extension d'indication en première ligne, seuls 21/37 avaient été traités au préalable par interféron alpha.

Les résultats sur la survie, bien que conformes aux résultats attendus sur la base des essais cliniques ayant été menés avec GLIVEC, sont à considérer avec prudence d'une part, en raison du caractère largement rétrospectif des données recueillies (15 cas incidents) et d'autre part, de l'absence d'exhaustivité des décès notifiés dans le registre (patients traités lors de la mise à disposition de GLIVEC et décédés avant l'étude) dans l'ensemble des centres participants.

**AVIS DU GROUPE INTERET DE SANTE PUBLIQUE et ETUDES POST-
INSCRIPTION
SUR LES RESULTATS PRELIMINAIRES (mai 2009)
DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION GLIVEC (GIST)**

PROTOCOLE : Etude EPIGIST : Observatoire des tumeurs stromales digestives traitées par imatinib.
VERSION : Rapport préliminaire (mai 2009)
SPECIALITE : GLIVEC
LABORATOIRE : **Novartis**
DATE AVIS :

3. Rappel du contexte et de la demande d'étude

La demande d'étude émane du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et a été reprise dans une convention (17/03/2003).

Le libellé de la demande était le suivant :

« Le laboratoire s'engage à mener une étude d'épidémiologie clinique sur une cohorte et une durée jugées pertinentes par le comité de pilotage scientifique de l'étude. Cette étude devra permettre :

- d'évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité (bénéfice clinique, tolérance,...) ;
- de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, coprescriptions) et les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie,...).

Un comité de pilotage scientifique indépendant, comprenant des experts cliniciens et épidémiologistes doit être proposé, pour accord au Directeur Général de la Santé. L'étude sera réalisée par un organisme de recherche public agréé par la DGS et son financement sera assuré par Novartis. »

Le protocole de l'étude EPIGIST : Observatoire des tumeurs stromales digestives traitées par imatinib a été validé par le groupe ISP de la Commission de la Transparence le 12/09/2006.

Un premier rapport préliminaire a été déposé dans le cadre du renouvellement d'inscription de la spécialité sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Les inclusions dans l'étude EPIGIST sont toujours en cours.

4. Résumé de l'étude proposée en réponse à la demande d'étude

Pour répondre à la demande d'étude, le laboratoire mène une étude observationnelle réalisée en France auprès d'un échantillon de médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge des GIST (oncologues, gastro-entérologues, internistes et chirurgiens digestifs) hospitaliers et libéraux.

Les objectifs de cette étude sont de décrire les caractéristiques des patients traités, les modalités de prescription du traitement, et d'évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population en termes de morbi-mortalité. La description de l'impact socio-économique de la maladie (consommation de soins et services de santé) et l'évolution de la qualité de vie sont des objectifs secondaires.

Dans cette étude, une cohorte de patients présentant un diagnostic de GIST confirmé par immunohistochimie et **traités** pour la première fois par imatinib pour une tumeur stromale gastro-intestinale maligne Kit (CD117) positive non résécable et/ou métastatique a été constituée et est suivie pendant une période minimale de 3 ans et maximale de 4 ans.

Le critère de jugement principal est la survie globale sous GLIVEC depuis le début du traitement.

L'étude réalisée a été proposée aux oncologues, gastro-entérologues, internistes et chirurgiens digestifs impliqués dans la prise en charge des GIST.

Chaque spécialiste ayant accepté de participer devait inclure **tous les patients** ayant débuté un traitement par l'imatinib entre le 24 mai 2002 et la fin de la période d'inclusion et répondant aux critères d'éligibilité.

Deux cohortes ont été considérées. Une cohorte de patients prévalents dont le traitement par GLIVEC a été initié entre le 24 mai 2002 et le début de la période d'inclusion (rétro- prospectif) et une cohorte de patients incidents dont le traitement par GLIVEC a été initié au cours de la période d'inclusion (prospectif). Un registre des patients décédés entre le 24 mai 2002 et le début de la période d'inclusion devait être également tenu.

Les données étaient recueillies annuellement au cours d'une consultation de suivi. Les données collectées auprès des patients (auto-questionnaires de qualité de vie et de consommation de soins) ont été recueillies à l'inclusion puis tous les 6 mois.

Les inclusions ont débutées en décembre 2006 et sont encore en cours. Au total, 335 patients étaient prévus initialement pour garantir une précision sur la survie globale de 5%. Face aux difficultés de recrutement rencontrées, un amendement au protocole a révisé à la baisse les objectifs d'inclusion fixé à 150 patients pour garantir finalement une précision sur la survie globale de 7,5%.

5. Commentaires méthodologiques sur le protocole

Lors de l'examen du protocole, le groupe avait discuté de la représentativité de l'échantillon de médecins sélectionnés et avait souhaité que les hypothèses de calcul du nombre de sujets nécessaires soient révisées en tenant compte de la durée de suivi des patients et du nombre de cas prévalents inclus. La gestion des données manquantes et des perdus de vue a dû être précisée. Le groupe avait également conseillé de prévoir une documentation multidimensionnelle des effets sur la qualité de vie y compris sur le ressenti social de la maladie.

Un premier amendement au protocole visant à accepter l'inclusion de patients suivis dans une étude pragmatique en France et à réviser à la baisse le nombre de sujets nécessaires a été soumis au groupe. Lors de l'examen de cet amendement, le groupe ISP avait considéré que le NSN ne permettrait pas de déterminer avec un degré de précision satisfaisant le critère de jugement principal (survie globale).

Un second amendement au protocole visant à prolonger la période d'inclusion et à accepter l'inclusion de patients dont le traitement par GLIVEC a été initié entre le 24 mai 2002 et la fin de la période d'inclusion et non à compter du 1^{er} juin 2003 a été soumis au groupe.

6. Principaux résultats de l'étude

6.1. Etude réalisée auprès des médecins spécialistes

Les résultats présentés ci-dessous sont issues d'une analyse intermédiaire conduite dans le cadre de la réinscription de GLIVEC sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

6.1.1. Description des médecins

Un tirage au sort aléatoire a été réalisé à partir d'un fichier quasi-exhaustif des centres français traitant des GIST (public et privé). Sur un total de 1691 médecins spécialistes (oncologues, gastro-entérologues et internistes) impliqués dans la prise en charge des GIST identifiés à partir de ce fichier, 407 médecins ont été sélectionnés à l'issue du tirage au sort et contactés, 47 (50 étaient initialement prévus) ont accepté de participer à l'étude (le motif principal de non-participation était qu'ils ne suivaient pas ou peu de patients atteints de GIST) et 30 ont été actifs (inclusion d'au moins 1 patient).

Parmi ces derniers, 19 (63,3%) exerçaient en secteur public, 8 (26,7%) en centre anticancéreux et 3 (10,0%) exerçaient en secteur privé. Les médecins ayant accepté de participer à l'étude sont majoritairement des oncologues (44%) et des gastroentérologues (37%). A noter que les médecins internistes et les médecins exerçant en région parisienne sont sous-représentés (6% versus 16% dans l'échantillon issu du tirage au sort et 16% versus 22% respectivement).

En considérant l'ensemble des médecins contactés, le taux de participation a été de **11,8%**.

Le nombre moyen de patients inclus par médecin spécialiste était de 4,5 avec un minimum de 1 et un maximum de 14.

6.1.2. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Au 6 janvier 2009, les 30 médecins actifs ont inclus 135 patients sur une période de 2 ans (150 étaient initialement prévus sur une période d'un an) parmi lesquels 27 patients pour lesquels les critères de non inclusion n'étaient pas respectés et qui ont été exclus de l'analyse.

Le sex-ratio (H/F) des patients inclus est de 1,51. L'âge moyen au diagnostic de GIST était de 58,4 ans.

Sur les 108 patients analysés, 43 étaient métastatiques d'emblée au diagnostic et 60 étaient non métastatiques au diagnostic. Pour 5 patients, le stade au diagnostic n'était pas connu lors de l'analyse.

Parmi les 103 patients chez lesquels le stade au diagnostic était connu lors de l'analyse, la majorité de ceux-ci (84,5%) présentaient une taille maximale de la tumeur primitive supérieure à 5 cm et près de la moitié, une taille supérieure à 10 cm.

La tumeur était essentiellement localisée au niveau de l'estomac (49%) ou de l'intestin grêle (34%). Les patients métastatiques au diagnostic présentaient essentiellement des métastases hépatiques (57,8%) et péritonéales (15,6%) ou les deux (11,1%).

Au diagnostic de GIST, la classification de Miettinen¹⁸ a été évaluée pour 47 des 60 patients non métastatiques au diagnostic. Au total, 68,1% (32/47) de ce ceux-ci avaient un risque élevé de métastases; 21,3% (10/47) un risque modéré ; 8,5% (4/47) un risque faible et 2,1% (1/47) un risque très faible.

A l'inclusion dans l'étude, les patients avaient une ancienneté moyenne de leur maladie initiale d'environ 26 mois. Plus de la moitié des patients présentaient un score ECOG égal à 0.

6.1.3. Description des modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions) et de la stratégie thérapeutique

Sur les 108 patients analysés, 19 ont débuté le traitement par GLIVEC à l'inclusion dans l'étude et 88 étaient déjà traités au moment de l'inclusion (cas prévalents). Pour un patient, la date d'initiation est non connue.

L'initiation du traitement est réalisée pour 50% des patients dans les 2 mois suivant le diagnostic initial pour les patients diagnostiqués d'emblée avec des métastases et dans les 13 mois pour les patients non métastatiques au diagnostic.

A l'initiation de GLIVEC, une grande majorité des patients (83,5%) présente un stade métastatique de la maladie. Sur les 60 patients non métastatiques au diagnostic, 43 patients étaient au stade métastatique à l'initiation du traitement, 10 au stade localisé non résécable et 7 au stade localisé.

Avant l'initiation du traitement par imatinib, **près de 68% des patients ont subi au moins une intervention chirurgicale pour le traitement de leur GIST**. Le recours antérieur à la radiothérapie ou à la chimiothérapie a été rare (<1%).

La posologie initiale était de 400 mg/jour (médiane), ce qui correspond à la posologie initiale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit.

Les 88 patients prévalents, déjà traités par GLIVEC lors de l'inclusion, étaient traités en moyenne depuis 15 mois. L'observance rapportée par l'investigateur au moment de l'inclusion était supérieure à 90% pour 86 de ces 88 patients.

Les traitements associés ont été renseignés à partir d'un questionnaire de consommation de ressources complété par les patients. Chez les 67 patients ayant retourné au moins un questionnaire, les médicaments les plus souvent associés à l'imatinib étaient les anti-ulcéreux (40,3%), les antalgiques (23,9%) et les anti-diarrhéiques (16,4%).

6.1.4. Efficacité de l'imatinib en pratique réelle

L'analyse de la survie globale a été menée sur 114 patients (105 patients inclus et 9 patients issus du registre des décès), à partir de la date d'initiation de GLIVEC et la date connue des dernières nouvelles. Un total de 18 décès a été recensé.

Le suivi médian théorique depuis l'initiation de GLIVEC est de 2,1 ans.

La survie globale à un an est estimée à 88,2% (IC95% = [80,1% ; 93,1%]). La survie globale à 2 ans est estimée à 83,9% (IC95% = [74,5% ; 90,1%]).

La détermination des facteurs pronostiques liés à la survie globale n'a pas été réalisée au stade de cette analyse intermédiaire.

Les données de qualité de vie évaluées par le SF-36 et le QLQ-C30 ne sont disponibles lors du suivi que chez un nombre restreint des patients et ne seront donc pas présentées dans le cadre du renouvellement.

¹⁸ Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors : pathology and prognosis at different sites. Semin Diag pathol 2006; 23: 70-863.

Parmi les 64 patients ayant eu au moins une visite de suivi au cours de l'étude, 47 n'ont eu aucun arrêt de GLIVEC (73%) et 14 ont présenté au moins une interruption de GLIVEC essentiellement motivée par une efficacité insuffisante (56,3%).

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés étaient des affections gastro-intestinales (27,7%) essentiellement des diarrhées et nausée, une progression de la tumeur (10,8%), une asthénie, des affections de la peau et du tissu sous-cutané (œdème du visage) et des affections oculaires (œdème palpébral).

Parmi eux, 26 effets indésirables ont été rapportés comme graves et concernaient 16 patients, dont 9 décès (7 étaient liés à la progression de la tumeur). Quatre de ces effets ont été considérés comme reliés à l'imatinib. Il s'agissait d'une occlusion intestinale avec hémopéritoine, une éruption cutanée à type d'érythème diffus prurigineux, une érythrodyesthésie palmo-plantaire et un œdème aigu du poumon.

6.1.5. Consommation des ressources

Au total, 67 patients ont renvoyé au moins un questionnaire de consommation des ressources.

Les patients sont majoritairement suivis par leur spécialiste et leur généraliste (suivi mixte dans 64,2% des cas). Seuls 15 patients sont suivis exclusivement par un spécialiste et 2 exclusivement par un médecin généraliste.

Le rythme annuel moyen des consultations est de 9.

Environ 90% des patients ont bénéficié d'au moins un scanner et un bilan sanguin.

Neuf patients ont été hospitalisés au moins une fois sur la période d'observation et 17 ont bénéficié d'au moins un arrêt de travail.

7. Conclusions :

Le laboratoire a présenté les données issues de l'analyse intermédiaire de l'étude EPIGIST.

Ces résultats indiquent :

- un faible taux de participation des cliniciens à cette étude sans doute lié à la compétitivité de cet observatoire avec les multiples essais cliniques en cours en France dans cette pathologie. Les difficultés de recrutement ont conduit le laboratoire à allonger la période d'inclusion toutefois, d'autres solutions auraient pu être explorées plus rapidement (notamment nouveau tirage au sort, meilleur ciblage des cliniciens concernés par la prise en charge des GIST) pour permettre une meilleure représentativité des médecins participants et pour palier au défaut de recrutement des médecins acceptant de participer et des inclusions.
- un respect des conditions d'utilisation vis-à-vis de l'AMM.

Les résultats sur la survie, bien que conformes aux résultats attendus sur la base des essais cliniques ayant été menés avec GLIVEC, sont à considérer avec prudence d'une part, en raison du caractère largement rétrospectif des données recueillies (19 cas incidents) et d'autre part, de l'absence d'exhaustivité des décès notifiés dans le registre (patients traités lors de la mise à disposition de GLIVEC et décédés avant l'étude) dans l'ensemble des centres participants.