

AVIS DE LA COMMISSION

16 juillet 2003

GLIVEC 100 mg, gélule
Boîtes de 120 et 180

Société NOVARTIS PHARMA S.A.S.

imatinib (mésilate)

Liste I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservés aux hématologues, aux oncologues, aux internistes et aux gastro-entérologues.

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

Rectificatif d'AMM : 24/05/2002 (1^{ère} extension d'indication dans les GIST) et 19/12/2002 (2^{ème} extension d'indication dans LMC)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : **« le traitement des patients 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. »**

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

imatinib (mésilate)

1.2. Originalité

L'imatinib (GLIVEC) agit en inhibant électivement la protéine tyrosine kinase bcr-abl anormale résultant d'une translocation chromosomique (chromosome Philadelphie) et responsable de la prolifération anarchique des globules blancs observée dans la leucémie myéloïde chronique (L.M.C.).

GLIVEC a un statut de médicament orphelin.

1.3. Indications

Le traitement des patients 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. Glivec est également indiqué dans le traitement des patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique

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

Glivec est également indiqué chez l'adulte dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumours) malignes kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.

Chez l'adulte, l'efficacité de GLIVEC est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC et sur les taux de réponses objectives dans les GIST. L'expérience du traitement par Glivec chez l'enfant atteint de LMC est très limitée. Pour ces deux maladies, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie.

1.4. Posologie

Cf RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003-1

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : antinéoplasiques
L01X: autres antinéoplasiques
L01XX : autres antinéoplasiques
L01XX28 : imatinib

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Néant

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

2.3.1 L.M.C. en phase chronique :

Voie orale :

- busulfan (MYLERAN 2mg)
- hydroxycarbamide ou hydroxyurée (HYDREA 500mg).
- mercaptopurine (PURINETHOL 50mg)

Voie parentérale :

- cytarabine (ARACYTINE 500mg – 1g – 2g)
- Interférons alfa :
 - interféron alfa-2a (ROFERON-A) ; indiqué en phase chronique avec chromosome Philadelphie positif, en monothérapie.
 - interféron alfa-2b (INTRONA ; INTRONA stylo) (en association avec la cytarabine) ; indiqué en phase chronique avec chromosome Philadelphie positif ou translocation bcr/abl positive, en monothérapie ou en association avec la cytarabine :

2.3.2 Phases accélérée et blastique de la L.M.C. :

Voie parentérale :

- cytarabine (ARACYTINE 100mg)
- daunorubicine (CERUBIDINE 20mg)

Les antinéoplasiques indiqués dans le traitement des leucémies aiguës peuvent être utilisés dans la phase blastique de la L.M.C, selon la nature de la transformation (leucémie aiguë myéloïde ou lymphoïde).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Etude chez l'adulte :

Etude de phase III en ouvert comparant l'administration d'imatinib (GLIVEC) à une association interféron alfa (IFN) et cytarabine (Ara-C) chez des patients présentant une LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée.

Les patients sont autorisés à permuter dans l'autre groupe de traitement si :

- absence de réponse hématologique complète à 6 mois
- augmentation du nombre de leucocytes
- absence de réponse cytogénétique majeure à 24 mois
- une perte de la réponse (perte de la réponse hématologique complète ou de la réponse cytogénétique majeure)
- intolérance au traitement

La réponse cytogénétique majeure regroupe la réponse cytogénétique complète et la réponse cytogénétique partielle.

- N = 1106

- 2 bras : imatinib 400 mg/j (N = 553)
 IFN 5 MUI/m²/j + Ara-C 20 mg/m²/j pendant 10 jours/mois (N = 553)

- Suivi médian des patients : 13 mois (l'association) et 14 mois (imatinib)

- Age médian des patients : 51 ans (18 – 70ans)

Critères de jugement :

- critère principal : **survie sans progression de la maladie**, la progression étant définie comme l'un des événements suivants : évolution vers une phase accélérée ou une crise blastique, décès, perte de la réponse hématologique complète ou de la réponse cytogénétique majeure, ou pour les patients n'obtenant pas une réponse hématologique complète, augmentation du nombre de leucocytes malgré une prise en charge thérapeutique adaptée.

- critères secondaires : réponse cytogénétique majeure, réponse hématologique complète, délai avant apparition d'une phase accélérée ou d'une crise blastique, survie

Résultats :

	imatinib N= 553	IFN + Ara-C N= 553
survie sans progression de la maladie à 12 mois (%)	97,2	80,3
Réponse hématologique complète (%)	522 (94,4 %)	302 (54,6%)
Réponse cytogénétique majeure (%)	457 (82,6 %)	112 (20,3%)
Réponse cytogénétique complète (%)	375 (67,8%)	41 (7,4%)
Réponse cytogénétique partielle (%)	82 (14,8%)	71 (12,8%)
effets indésirables menant à un cross-over pour intolérance	4 (0,7%)	126 (22,7%)

Réponse moléculaire (PCR) à 12 mois chez des patients avec réponse cytogénétique complète

Rapport Bcr-Abl/Bcr en %	Imatinib N = 207 (%)	IFN + ara-C N = 20 (%)
En dessous du seuil de détection	22 (10,6)	1 (5)
≤ 0,001%	30 (14,5%)	0 (0)
≤ 0,01%	45 (21,7%)	2 (10)
≤ 0,1%	71 (34,3)	6 (30)
≤ 1%	32 (15,5)	6 (30)
> 1%	7 (3,4)	5 (25)

Le taux estimé de survie sans progression à 12 mois est de 97,2% avec imatinib, contre 80,3% dans le groupe témoin.

Le taux estimé des patients sans progression vers une phase accélérée ou une crise blastique à 12 mois est plus élevé sous imatinib que sous association IFN + Ara-C (98,5% versus 93,1%).

Il y'a plus de patients avec une maladie résiduelle minimale (rapport inférieur ou égal à 0,001%) dans le groupe imatinib (14,5%) que sous IFN + Ara-C (0%).

Les données de suivi à 18 mois ne mettent pas en évidence une différence sur la survie globale entre les deux groupes.

Effets indésirables

Les plus fréquents sont :

- Neutropénie, thrombopénie, anémie
- Rétention hydrique et œdème ;
- nausées, vomissements ;
- diarrhée ;
- myalgies, crampes musculaires ;
- rash

Patients pédiatriques : (extrait RCP)

Un total de 26 patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans, présentant une LMC en phase chronique (n=11) ou une LMC en crise blastique ou une leucémie aiguë Ph+ (n=15), ont été recrutés dans une phase I avec escalade de doses. Il s'agissait d'une population de patients lourdement prétraités, dans la mesure où 46% avaient déjà bénéficié d'une transplantation médullaire et 73% d'une polychimiothérapie. L'âge médian était de 12 ans. (extrêmes : 3 à 17 ans).

Parmi les patients atteints de LMC en phase chronique, 27% étaient âgés de 3 à 12 ans et 60% des patients en phase aiguë étaient âgés de 3 à 12 ans. Les doses de GLIVEC administrées étaient de 260 mg/m²/j (n = 5), 340 mg/m²/j (n = 9), 440 mg/m²/j (n = 7), 570 mg/m²/j (n = 5).

Parmi les 9 patients atteints de LMC en phase chronique dont les données cytogénétiques sont disponibles, 4 (44%) ont obtenus une réponse cytogénétique complète et 3 (33%) une réponse cytogénétique partielle, pour un taux de RcyM de 77%. Huit autres enfants (3 LMC, 4 leucémies aiguës, 1 LMC en crise lymphoblastique) ont été traités dans une autre étude de phase I : trois patients ont reçu une dose de 173 à 200 mg/m²/jour, quatre patients ont reçu une dose d'environ 260 mg/m² et un patient a reçu une dose de 360 mg/m²/j. Deux patients sur les trois atteints de LMC en phase chronique ont obtenu une réponse cytogénétique complète.

Parmi les 34 patients au total, aucun résultat de tolérance spécifique n'a été retrouvé comparativement aux études menées chez l'adulte.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La L.M.C. engage le pronostic vital ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Il s'agit d'un traitement à visée palliative ;

Il s'agit d'un traitement de 1ère intention lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée ;

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses (greffe de moelle osseuse) ;

Le niveau de service médical rendu par GLIVEC dans La L.M.C est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'amélioration du service médical rendu de niveau I est confirmée dans les situations couvertes par cette extension d'indication de GLIVEC.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements de la L.M.C sont à visée palliative sauf la greffe de moelle osseuse. Celle-ci ne peut être envisagée que pour certains patients (sujets jeunes, donneurs HLA compatible) et est grevée d'une mortalité initiale de l'ordre de 20% chez les moins de 20 ans et près de 40% autour de 40 ans.

L'objectif du traitement médicamenteux est de différer le passage de la phase chronique à la phase accélérée puis à la phase blastique (durée médiane de survie à ce stade de l'ordre de 3 à 6 mois).

L'IFN alfa seul ou habituellement associé à la cytarabine entraîne une réponse cytogénétique majeure pour 10 à 38% des sujets. Son utilisation durant la phase chronique permet de prolonger la médiane de survie.

Environ 20 à 30% des sujets interrompent le traitement par IFN alfa en raison de ses effets indésirables.

En 1^{ère} ligne, quand une greffe de moelle osseuse n'est pas réalisable, l'imatinib (GLIVEC) représente un traitement de choix de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+).

Les données disponibles ne permettent pas de situer la place de l'imatinib (GLIVEC) dans le traitement des phases accélérée et blastique de la L.M.C.

4.3. Population cible

1/ Patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) nouvellement diagnostiquée (adultes et enfants)

La population cible est estimée à partir des données et hypothèses suivantes :

En France, le taux d'incidence de la L.M.C est d'environ 1 nouveau cas pour 100 000 habitants/an (FNCLCC), soit environ 600 nouveaux cas chaque année.

- Le chromosome Philadelphie est présent chez environ 90% à 95% des patients atteints de cette maladie.
- 85% à 90% des diagnostics sont effectués en phase chronique
- 10 à 15% des patients sont éligibles pour une greffe de moelle osseuse (EPAR 2003)

Sur ces bases, le nombre de nouveaux patients diagnostiqués à tout stade de la LMC, lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention, serait de 460 à 515 patients.

La population cible correspondant à l'indication de GLIVEC **au stade chronique** de la LMC, lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention serait de **390 à 465 patients**.

Données de prévalence :

La médiane de survie globale est de 4 à 6 ans ; le taux de prévalence estimé varie de 0,4 à 0,6 pour 10 000. Il serait de 0,79 d'après les données des registres français du cancer et il serait de 0,88 selon une étude réalisée par la firme.

On peut estimer qu'il y aurait entre 2 400 et 5 200 sujets atteints de LMC.

2/ Enfants atteints de LMC Ph+ en phase chronique après échec du traitement par interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique

Selon le registre national des hémopathies malignes (l'INSERM U170, Villejuif), l'incidence de la LMC chez l'enfant est en moyenne de 6 à 7 cas par an.

Actuellement, on ne dispose pas de données de prévalence de la LMC chez l'enfant. Cependant sur la base de données d'incidence et d'hypothèse d'une durée de la maladie de 4 à 6 ans, la prévalence de la LMC chez l'enfant pourrait être de l'ordre de 24 à 42 cas.

En extrapolant les données observées chez l'adulte à l'enfant (fréquence chromosome Philadelphie, fréquence de phase chronique, éligibilité à une greffe de moelle osseuse) et un taux d'échec au traitement par IFN alfa de l'ordre de 20% à 30%.

Environ **11 à 18 enfants** seraient susceptibles d'être traités par GLIVEC

4.4. 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.

Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100%.