

AVIS DE LA COMMISSION

12 juin 2002

GLIVEC 100mg, gélule
Boîtes de 120 et 180.

Laboratoires NOVARTIS PHARMA

imatinib (mésilate)

Liste I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois

Renouvellement réservé aux hématologues, oncologues et aux internistes.

Date de l'AMM : 7 novembre 2001 (Commission Européenne)
 15 janvier 2002 (AFSSaPS)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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. Indication(s)

GLIVEC est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la L.M.C. à chromosome Philadelphie (bcr-abl) positif **en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique.**

L'efficacité de GLIVEC est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales ; **il n'existe pas actuellement, d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique** (tel qu'une amélioration des symptômes liés à la maladie) **ou une prolongation de la durée de vie.**

1.4. Posologie

Cf. RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

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

Note : Ce code ATC a été attribué par le Comité des spécialités pharmaceutiques (C.P.M.P. - Europe).

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

Trois études de phase 2 ont été menées chez des sujets ayant une L.M.C. chromosome Philadelphie positive à différents stades d'évolution de la maladie :

Définitions

1- La phase chronique est définie par :

moins de 15% de blastes dans le sang et la moelle osseuse
et, moins de 30% de blastes plus promyélocytes dans le sang et la moelle,
et, moins de 20% de polynucléaires basophiles dans le sang,
et, taux de plaquettes $\geq$ au moins 100 Giga/litre,
et, pas d'atteinte extramédullaire en dehors de la rate et du foie.

2- La *phase accélérée* est définie par :

de 15 à 30% de blastes dans le sang ou la moelle osseuse
ou, au moins 30% de blastes ou de promyélocytes dans le sang ou la moelle,
(mais moins de 30% de blastes dans le sang et la moelle),
ou, au moins 20% de polynucléaires basophiles dans le sang,
ou, présence d'une thrombocytopénie (moins de 100 Giga/litre) non iatrogène.

3- La *phase blastique* est définie par la présence d'au moins 30% de blastes dans le sang ou la moelle, ou, par une atteinte extramédullaire (autre qu'une hépatomégalie ou une splénomégalie).

4- La réponse *cytogénétique* est définie par l'absence (réponse complète) ou par la diminution (réponse partielle : 1 – 35%) de métaphases Ph + dans la moelle osseuse.

Elle est dite majeure quand elle englobe les réponses complètes et partielles.

Elle est dite « confirmée » au vu des résultats à 4 semaines après l'étude initiale de la moelle osseuse.

5- La réponse hématologique est qualifiée de :

- « complète » : < 5% de blastes dans la moelle et absence de blastes dans le sang, polynucléaires neutrophiles : > 1,5 G/l et plaquettes : > 100 G/l et en l'absence de signes d'atteintes extramédullaires.

- « absence de signes de leucémie » : < 5% de blastes dans la moelle et absence de blastes dans le sang, polynucléaires neutrophiles : > 1 G/l et plaquettes : > 20 G/l - sans transfusion plaquettaire et en l'absence de saignements - et en l'absence de signes d'atteintes extramédullaires.

- « retour à la phase chronique » : < 15% de blastes dans la moelle et le sang, < 30% de blastes plus promyélocytes dans le sang et la moelle, polynucléaires basophiles : < 20% et en l'absence de signes d'atteintes extramédullaires (hépatomégalie ou splénomégalie exclues).

Les réponses hématologiques devaient être confirmées.

Rq. Les critères définissant la réponse hématologique varient en fonction du stade d'évolution de la L.M.C, mais ces différences n'ont pas de conséquence pour l'analyse des résultats, dans la mesure où le critère le plus pertinent est le taux de réponse cytogénétique.

3.1.1 Phase chronique après échec de l'interféron alfa

Méthodologie :

- étude ouverte, non contrôlée ;

- N = 532 sujets (âge moyen 57ans) ayant reçu un traitement par interféron alfa (IFN α) pendant une durée médiane de 14 mois et en phase chronique tardive (diagnostic établi depuis une durée médiane de 32 mois) ;

- 3 groupes de sujets inclus : en échec hématologique (N = 152) ou en échec cytogénétique (N = 186) ou en intolérant à l'IFN α (N = 194).

Critères de jugement :

- critère principal : taux de réponse cytogénétique majeure.

- critère secondaire : taux de réponse hématologique confirmé (après au moins 4 semaines).

3.1.2 Phase accélérée

Méthodologie :

- étude ouverte, non contrôlée ;
- N = 235 sujets (âge moyen 56 ans) ;
- 77 sujets ont reçu une dose initiale de 400 mg ; les 158 sujets suivants ont reçu une dose initiale de 600 mg (un amendement du protocole le permettant).

Critères de jugement :

- critère principal : taux de réponse hématologique confirmé après au moins 4 semaines.
- critère secondaire : taux de réponse cytogénétique majeure ; taux de survie sans progression à 9 mois ; survie globale.

3.1.3 Crise blastique myéloïde

Méthodologie :

- étude ouverte, non contrôlée ;
- N = 260 sujets (âge moyen 56 ans) : 95 sujets «prétraités» car ayant déjà reçu une chimiothérapie pour traiter une phase accélérée ou une crise blastique ; 165 sujets non prétraités ;
- 37 sujets ont reçu une dose initiale de 400 mg ; les 223 sujets suivants ont reçu une dose initiale de 600 mg (un amendement du protocole le permettant).

Critères de jugement :

- critère principal : taux de réponse hématologique confirmé après au moins 4 semaines.
- critère secondaire : taux de réponse cytogénétique majeure ; durée réponse hématologique ; survie globale.

Résultats :

Réponses des sujets atteints de LMC :

	Phase chronique	Phase accélérée	Crise blastique
Effectif (N)	532	235	260
Durée d'exposition en mois	8,3 (0,5 – 10,5)	7,9 (0,2 – 13,1)	3,3 (0,1 – 13,8)
Réponse hématologique : N (%)	468 (88%)	148 (63%)	68 (26%)
- réponse complète	468 (88%)	65 (28%)	10 (4%)
- absence de signe de leucémie	Sans objet	27 (12%)	8 (3%)
- retour à la phase chronique	Sans objet	56 (24%)	50 (19%)
Pas de réponse/Progression/Décès	54 (10%)	Non documenté	162 (62%)
Réponse cytogénétique majeure : N (%)	263 (49%)	50 (21%)	35 (14%)
- complète	160 (30%)	34 (15%)	13 (5%)
- confirmée	78 (15%)	9 (4%)	3 (1%)
- partielle	103 (19%)	16 (7%)	22 (9%)
Arrêt pour effet(s) indésirable(s) : N (%)	5 (1%)	5 (2%)	13 (5%)
Arrêt du traitement : N (%)	35 (7%)	81 (34%)	167 (64%)

N.B. Ces résultats mentionnés dans l'EPAR (CPMP/2418/01 – EMEA 2001) ont fait l'objet de 3 publications depuis 2002. Les effectifs de sujets retenus pour l'analyse des résultats dans chacune des publications sont plus faibles (respectivement 454, 181 et 229 – ils correspondent aux patients dont le diagnostic a été confirmé pour la phase concernée par l'étude) et les taux de réponse sont supérieurs ; les taux de réponse cytogénétiques confirmées ne sont pas publiés. Des données de survie sont présentées dans ces articles. Ces études apportent des résultats à 12 ou 18 mois selon les études. Ces données nouvelles ne sont pas validées par l'EMA.

Effets indésirables

Sur une période de 6 mois (mai à novembre 2001), l'expérience porte sur 5 521 sujets-années (d'après les données du PSUR – Periodic Safety Update report).

En dehors des effets indésirables (hémorragies, infections sévères, ...) dont la survenue peut s'expliquer par l'évolution de la maladie, les effets indésirables pouvant être liés à la prise de l'imatinib les plus fréquents sont :

- nausées, vomissements ;
- diarrhée ;
- myalgies, crampes musculaires ;
- rash ;
- rétention hydrique : oedèmes péri-orbitaux ; oedèmes des membres inférieurs ; épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire, prise de poids rapide.

Le contrôle des troubles de la rétention hydrique peut être obtenu en diminuant la posologie ou par la prescription d'un diurétique.

Les cytopénies (neutropénies, thrombopénies) pouvant rarement conduire à une interruption du traitement, sont d'autant plus fréquentes que la L.M.C. est sévère.

La toxicité hématologique (anémie, thrombopénie, neutropénie) est dose-dépendante.

3.2. Conclusion

La Commission regrette que les méthodes pour le « suivi cytogénétique » ne permettent pas une évaluation précise de l'intensité de la réponse cytogénétique (e.g. : % de sujets avec une réponse complète (disparition du marqueur bcr-abl)). Seuls les outils de biologie moléculaire (PCR) auraient pu donner ce renseignement de grand intérêt, surtout en l'absence de données à moyen et long terme.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La L.M.C. engage le pronostic vital du patient.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen (dans l'attente de résultats montrant un bénéfice clinique à long terme).

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

Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention après échec de l'interféron alpha en phase chronique.

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

Le niveau de service médical rendu par GLIVEC 100mg gélule est important (sous réserve de la confirmation des résultats observés en terme de bénéfice clinique à long terme).

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des résultats actuellement disponibles (réponse cytogénétique) et aussi de son administration par voie orale, dans le traitement de la phase chronique de la L.M.C. après échec de l'interféron alfa : le niveau d'ASMR est majeur (de niveau I) sous réserve que :

- la fréquence et l'intensité de la réponse cytogénétique soient confirmées par les techniques d'amplification génique.
- des données validées confirment le bénéfice clinique à long terme pour les malades ayant une L.M.C (en termes de survie globale et de survie sans progression) ;

La Commission ne peut se prononcer pour le traitement des phases accélérée et blastique compte tenu des résultats observés à ce stade de l'évaluation et du faible recul.

En tout état de cause, la Commission procédera à un nouvel examen au plus tard dans un an.

4.3. 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 20% à 40%.

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 á 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 á en raison de ses effets indésirables.

Durant la phase chronique et après échec du traitement par IFN á, l'imatinib (GLIVEC) représente une alternative de choix par rapport aux chimiothérapies habituellement mise en oeuvre.

Les résultats d'une étude comparative versus IFN á sont attendus.

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.

4.4. Population cible

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

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.

L'IFN α peut entraîner une rémission hématologique complète chez 70 à 80% des malades. Environ 20% à 30% des sujets interrompent leur traitement par IFN α pour cause d'effets indésirables.

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.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté.

4.5.2 Taux de remboursement : 100%.