

AVIS DE LA COMMISSION

4 décembre 2002

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 (dans la Leucémie myéloïde chronique) - Rectificatif d'AMM : 24 mai 2002 (extension d'indication)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication : « traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumours) malignes kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques »

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) est un inhibiteur des tyrosines kinases bcr-abl des récepteurs du PDGF (platelet-derived growth factor), ou PDGF-R et du SCF (stem cell factor) ou c-kit ; il inhibe les processus cellulaires médiés par le PDGF-R et le kit. In vitro, l'imatinib inhibe la prolifération cellulaire et induit une apoptose des cellules de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), qui expriment une mutation activatrice du kit.

GLIVEC a un statut de médicament orphelin.

1.3. Indications

GLIVEC est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la LMC. 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.

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

L'efficacité de GLIVEC est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales dans la LMC et sur les taux de réponses objectives dans les GIST ; pour ces deux maladies, il n'existe pas actuellement, d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie.

1.4. Posologie

Patients atteints de GIST malignes non résécables et/ou métastatiques : la posologie recommandée est de 400 mg/j.

Il existe des données limitées concernant l'effet de l'augmentation des doses de 400 à 600 mg chez des patients en progression lorsqu'ils sont traités à la plus faible dose.

Il n'y a pas actuellement de données disponibles permettant de recommander une dose spécifique en fonction de la résection gastro-intestinale antérieure chez des patients atteints de GIST. La majorité des patients (98%) inclus dans l'étude clinique avaient eu une résection auparavant. Pour tous les patients de l'étude, la première administration de Glivec a eu lieu au moins deux semaines après la résection ; toutefois on ne peut pas faire d'autre recommandation supplémentaire sur la base de cette étude.

Durée des traitements : dans les études cliniques menées chez des patients atteints de GIST, le traitement par Glivec a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie. A la date de l'analyse, la durée médiane de traitement était de 7 mois (7 jours à 13 mois). L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse n'a pas été étudié.

Ajustement de la posologie en cas d'effets indésirables chez les patients atteints de de GIST : cf RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002-1

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Méthodologie :

- Etude multicentrique de phase II, randomisée en ouvert, évaluant deux doses d'imatinib (GLIVEC) 400 mg ou 600 mg par jour.
- N = 147
- 2 bras :
 - imatinib 400 mg (N = 73)
 - imatinib 600 mg par jour (N = 74)
- Durée médiane de traitement : 7 mois

Critères de jugement :

- critère principal : taux de réponse objective selon les critères du SWOG (South Western Oncology Group) définie comme : réponse complète (RC), réponse partielle (RP), stabilisation de la maladie, progression de la maladie ou inconnu
- critères secondaires : délai d'apparition d'une réponse tumorale, durée de la réponse tumorale, délai d'apparition d'un échec thérapeutique et survie globale.

Résultats :

	400 mg N= 73	600 mg N= 74	Total N= 147
Réponse complète	0	0	0
Réponse partielle	27 (37,0 %)	32 (43,2%)	59 (40,1%)
Stabilisation de maladie	33 (45,2 %)	28 (37,8%)	61 (41,5%)
Progression de la maladie	10 (13,7%)	8 (10,8%)	18 (12,2%)
Non évaluable	3 (4,1%)	4 (5,4%)	7 (4,8%)
Inconnu	0	2 (2,7%)	2 (1,4%)
Arrêts de traitement (toute cause confondue)	12 (16,4%)	13 (17,6%)	25 (17%)
Arrêt de traitement pour effets indésirables	1 (1,4%)	3 ((4,1%)	4 (3%)

Aucune réponse complète n'a été observée au cours de cette étude. Le taux de réponse globale était de 59/147 (40,1%, IC : 32,1% - 48,5%). Il n'y a pas de différence entre les deux posologies. La survie globale n'a pas été analysée.

Effets indésirables

Les plus fréquents sont :

- rétention hydrique : œdèmes péri-orbitaux ; œdèmes des membres inférieurs ; épanchement pleural, ascite, œdème pulmonaire, prise de poids rapide.
- nausées, vomissements ;
- diarrhée ;
- myalgies, crampes musculaires ;
- rash ;
- hémorragies (intratumorale, gastro-intestinale,...)

En comparaison avec les études de l'imatinib dans la LMC, la fréquence des œdèmes est plus importante avec une sévérité de grade 3-4 chez 1,4% des patients.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

- Les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes engagent le pronostic vital ;

Dans les formes non résécables et/ou métastatiques :

- Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
- Il s'agit d'un traitement à visée palliative ;
- Il s'agit d'un traitement de première intention.
- A ce stade de la maladie, il n'existe pas d'alternative ;

Le niveau de service médical rendu par GLIVEC dans les tumeurs stromales gastro-intestinales malignes kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Bien que l'on ne dispose pas de données sur la survie, GLIVEC 100 mg gélule présente une avancée majeure (ASMR de niveau I) de même niveau que dans la leucémie myéloïde chronique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement curatif des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes est chirurgical.

La prise en charge des malades ayant une tumeur stromale gastro-intestinale maligne kit (CD 117) positive non résécable et/ou métastatique relève des mesures palliatives ; aucune chimiothérapie n'est efficace dans cette indication (meilleur taux de réponse inférieur à 5% jusqu'à présent).

L'imatinib (GLIVEC) est le premier médicament indiqué chez ces patients.

4.4. Population cible

Selon les données disponibles (ASCO 2001), les GIST représentent environ 10% de l'ensemble des sarcomes soit environ 150 à 200 par an en France. Ce nombre est vraisemblablement sous estimé compte-tenu des données de l'incidence annuelle de ces tumeurs estimées aux Etats-Unis (environ 5000 cas).

La population cible doit être d'environ 300 à 360.

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%.