

AVIS DE LA COMMISSION

07 avril 2004

GLIVEC 100 mg, gélule
Boîtes de 120 et 180

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

imatinib (mésilate)

Liste I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservé 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 tumeurs stromales gastro-intestinales) et 19/12/2002 (2^{ème} extension d'indication dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) en première intention)

Motif de la demande : examen des données complémentaires dans le traitement de la LMC à chromosome Philadelphie (bcr-abl) positif **en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha (IFN), en phase accélérée et en crise blastique.**

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 (LMC).

GLIVEC a un statut de médicament orphelin.

1.3. Indications

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

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 LMC. en phase chronique :

Voie orale :

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

Voie parentérale :

- cytarabine (ARACYTINE 100 mg)
- 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 LMC :

Voie parentérale :

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

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

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'avis de la Commission du 12 juin 2002 présentait les résultats du suivi jusqu'en octobre 2000 des patients inclus dans 3 études (0110, 0109 et 0102). Ces 3 études de phase II non comparatives, ont inclus des patients à différents stades d'évolution de la LMC (chronique après échec du traitement par IFN, accélérée et blastique) à chromosome Philadelphie (bcr-abl) positif.

Rappel :

Etude 0110 :

- inclusion de 532 sujets (âge moyen 57 ans) en phase chronique tardive (diagnostic établi depuis une durée médiane de 32 mois) préalablement traités par interféron alfa (IFN) pendant une durée médiane de 14 mois ;
- la posologie a été de 400 mg/j ;
- les sujets étaient soit en échec hématologique (N = 152) soit en échec cytogénétique (N = 186) soit intolérant à l'IFN (N = 194) ;
- critère principal : taux de réponse cytogénétique majeure.

Etude 0109 :

- inclusion de 235 sujets (âge moyen 56 ans) en phase accélérée ;
- 77 sujets ont reçu une dose initiale de 400 mg et 158 sujets ont reçu une dose initiale de 600 mg (un amendement du protocole le permettant) ;
- critère principal : taux de réponse hématologique confirmé après au moins 4 semaines.

Etude 0102 :

- inclusion de 260 sujets (âge moyen 56 ans) : 95 sujets traités préalablement par une chimiothérapie lors de la phase accélérée ou blastique et 165 sujets non prétraités ;
- 37 sujets ont reçu une dose initiale de 400 mg et 223 sujets ont reçu une dose initiale de 600 mg (un amendement du protocole le permettant) ;
- critère principal : taux de réponse hématologique confirmé après au moins 4 semaines.

Cet examen concerne l'ensemble des études, incluant le suivi en juillet 2001 et en juillet 2002 et les résultats en termes de survie sans progression et de survie globale.

A/ Efficacité

LMC en phase chronique après échec du traitement par IFN (étude 110)

La réponse cytogénétique correspond aux patients ayant présenté à un moment ou un autre du traitement une réponse cytogénétique. Il en est de même pour la réponse hématologique.

Réponse hématologique et cytogénétique* (données cumulées en ITT)

(inclusion des patients dans l'étude entre le 6 décembre 1999 et le 30 mai 2000)

Date d'analyse	octobre 2000	juillet 2001	juillet 2002
LMC en Phase chronique après échec d'IFN (n=532)			
Réponse hématologique complète	468 (88%)	497 (93,4%)	504 (94,5%)
Réponse cytogénétique majeure	263 (49%)	497 (60,2%)	343 (64,5%)
- dont réponse cytogénétique complète	160 (30%)	221 (41,5%)	257 (48,3%)
- dont réponse cytogénétique partielle	103 (19%)	99 (18,6%)	86 (16,2%)
Traitement en cours** :	497 (93,4%)	461 (86,7%)	395 (74,2%)
Arrêt du traitement :	35 (6,6%)	71 (13,3%)	137 (25,8%)
- dont effet indésirable :	8 (1,5%)	13 (2,4%)	22 (4,1%)

*La réponse cytogénétique est définie par l'absence de métaphases Ph + dans la moelle osseuse. (réponse complète : 0%) ou par la diminution (réponse partielle : 1 – 35%)

**En l'état actuel des données, le traitement est poursuivi jusqu'à progression ou intolérance

Survie sans progression et survie globale

	Taux de survie estimé à :			
	9 mois	12 mois	18 mois	24 mois
LMC en phase chronique après échec d'IFN				
Taux estimé de survie sans progression de la maladie	91,0%	90,8%	88,4%	85,4%
Taux estimé de survie globale	98,1%	97,2%	94,2%	90,8%

Après une durée médiane d'exposition de près de 29 mois (0,5 à 31), le taux de réponse cytogénétique majeure a été de 64,5% dont 48,3% de réponse complète.

Le taux de réponse cytogénétique majeur a été plus élevé chez les patients ayant un diagnostic récent de LMC (> 85% quand la LMC a été diagnostiquée dans l'année du début de l'étude). Les patients avec des valeurs biologiques indiquant une maladie plus avancée ont eu des taux de réponse cytogénétique majeure plus faibles variant de 33,3% à 48,5% selon le marqueur biologique considéré.

La Commission dans son avis du 12 juin 2002 avait souhaité que la fréquence et l'intensité de la réponse cytogénétique soient confirmées par les techniques

d'amplification génique. Ces données n'ont pas été collectées et ne seront pas disponibles.

Le délai médian d'obtention d'une réponse cytogénétique majeure a été de 3,2 mois. Le taux de survie sans progression vers une phase accélérée ou une phase blastique à 24 mois a été de 85,4% [IC95% : 82,4 – 88,5].

Le taux de survie globale à 24 mois a été de 90,8% [IC95% : 88,3 – 93,2].

Conclusion

Chez les patients en phase chronique, après une durée médiane de suivi de 24 mois, le taux de survie globale a été de 90,8%. Cependant, les données de survie chez les patients en phase chronique sont limitées à 24 mois, alors que l'affection est en général stable sous traitement pendant 3 à 5 ans. Elles ne permettent donc pas, de conclure à une éventuelle amélioration de la durée de survie.

LMC en phase accélérée (étude 109)

La réponse cytogénétique correspond aux patients ayant présenté à un moment ou un autre du traitement une réponse cytogénétique. Il en est de même pour la réponse hématologique.

Réponses hématologique et cytogénétique (données cumulées en ITT)

(inclusion des patients dans l'étude entre le 9 août 1999 et le 12 mai 2000)

Date d'analyse	octobre 2000	juillet 2001	juillet 2002
LMC en Phase accélérée (n=235)			
Réponse hématologique complète	65 (28%)	92 (39,1%)	99 (42,1%)
Absence de signe de leucémie	27 (11%)	29 (12,3%)	29 (12,3%)
Retour à la phase chronique	56 (24%)	43 (18,3%)	40 (17%)
Réponse cytogénétique majeure	50 (21%)	59 (25,1%)	64 (27,2%)
- dont, Réponse cytogénétique complète	34 (14%)	42 (17,9%)	48 (20,4%)
- dont, Réponse cytogénétique partielle	16 (7%)	17 (7,2%)	16 (6,8%)
Traitement en cours :	154 (65,5%)	116 (49,4%)	74 (31,5%)
Arrêt du traitement :	81 (34,5%)	119 (50,6%)	161 (68,5%)
- dont effet indésirable :	13 (5,5%)	16 (6,8%)	18 (7,7%)

Survie sans progression et survie globale

	Taux de survie estimé à :			
	9 mois	12 mois	18 mois	24 mois
LMC en phase accélérée				
400 mg				
Taux estimé de survie sans progression de la maladie	52%	45,6%	ND	33,5%
Taux estimé de survie globale	74%	65,8%	ND	46,2%
600 mg				
Taux estimé de survie sans progression de la maladie	68%	67,4%	ND	49,7%
Taux estimé de survie globale	83%	78,9%	ND	65,8%

ND : non disponible

Après une durée médiane d'exposition de près de 20 mois à la dose de 600 mg/j (dose retenue par l'AMM), le taux de réponse cytogénétique majeure a été de 31% (49/158) dont 23% de réponse complète.

La réponse hématologique confirmée globale a été de 74,4% dont 46,2% (118/158) de réponse complète. La durée médiane de la réponse hématologique globale a été de 29 mois.

Le délai médian d'obtention d'une réponse cytogénétique majeur a été de 2,9 mois

La durée médiane de survie globale a été de 20,9 mois [IC95% : 13,1 – 34,4] pour les patients traités à la posologie de 400 mg.

Le taux de survie sans progression à 24 mois a été de 49,7% [IC95% : 41,8 – 57,6].

Le taux de survie globale à 24 mois a été de 65,8% [IC95% : 58,4 – 73,3].

Conclusion

Le taux de réponse hématologique complète sous imatinib (46,2%) a été supérieur à celui rapporté dans la littérature pour la chimiothérapie (25-30%). Le traitement par imatinib a amélioré la médiane de survie, par comparaison avec les traitements par IFN ou hydroxyurée (de 8 à 18 mois).

LMC en phase blastique (étude 102)

La réponse cytogénétique correspond aux patients ayant présenté à un moment ou un autre du traitement une réponse cytogénétique. Il en est de même pour la réponse hématologique.

Réponses hématologique et cytogénétique (données cumulées en ITT)

(inclusion des patients dans l'étude entre le 26 juillet 1999 et le 30 juin 2000)

Date d'analyse	octobre 2000	juillet 2001	juillet 2002
LMC en Phase blastique (n=260)			
Réponses hématologiques complètes	10 (4%)	19 (7,3%)	21 (8,1%)
Absence de signe de leucémie	8 (3%)	13 (5%)	12 (4,6%)
Retour à la phase chronique	50 (19%)	48 (18,5%)	47 (18,1%)
Réponse cytogénétique majeure	35 (13,5%)	40 (15,4%)	40 (15,4%)
- dont réponse cytogénétique complète	13 (5%)	19 (7,3%)	19 (7,3%)
- dont réponse cytogénétique partielle	22 (8,5%)	21 (8,1%)	21 (8,1%)
Traitement en cours :	93 (35,8%)	40 (15,4%)	21 (8,1%)
Arrêt du traitement :	167 (64,2%)	220 (84,6%)	239 (91,9%)
- dont effet indésirable :	21 (8,1%)	23 (8,8%)	23 (8,8%)

La réponse *cytogénétique* est définie par l'absence (réponse complète : 0%) ou par la diminution (réponse partielle : 1 – 35%) de métaphases Ph + dans la moelle osseuse.

Survie sans progression et survie globale

	Taux de survie estimé à :			
	9 mois*	12 mois	18 mois*	24 mois
LMC en phase blastique				
Taux estimé de survie globale	43%	32,1%	20%	18,3%

* : résultats sur la population avec un diagnostic confirmé de crise blastique

A la posologie de 600 mg/j (dose retenue par l'AMM), la réponse hématologique globale (associant réponse hématologique complète, absence de signe de leucémie et retour à la phase chronique) a été de 37,7% (58/154) dans le groupe non prétraité et de 23,2% (16/69) dans le groupe prétraité.

Le taux de réponse cytogénétique majeure confirmée a été de 7,6% (17/223) dont 2,2% (5/223) de réponse complète.

La survie globale médiane à 24 mois a été de 7,1 mois [IC95% : 6,0 - 9,2] et le taux estimé de survie a été de 17,6% [IC95% : 12,3% - 22,9].

Conclusion

Bien que l'on ne dispose pas d'études comparatives entre l'imatinib et les autres traitements de la phase blastique, on observe que la valeur de la médiane de survie a été du même ordre de grandeur que celle rapportée dans les études publiées (3 à 6 mois).

B/ Tolérance

Le profil de tolérance observé au cours de la période de suivi, toutes phases confondues, a été similaire à celui observé au cours de la période initiale. La tolérance a été globalement bonne et les arrêts de traitement résultants d'événements indésirables ont été peu fréquents (4,1%, à 8,8% selon les études).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La LMC. 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 première ou de seconde intention ;

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

Le service médical rendu par GLIVEC 100 mg gélule est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans la LMC en phase chronique après échec du traitement par interféron alfa, la Commission de la Transparence maintient pour GLIVEC une ASMR majeure de type I par rapport aux traitements habituels.

Dans les phases accélérée et blastique, l'ASMR de GLIVEC est importante (de niveau II) notamment en termes de tolérance par rapport aux traitements habituels.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les traitements de la LMC sont à visée palliative, sauf la greffe de moelle osseuse. Celle-ci ne peut être envisagée que pour certains patients (sujets jeunes, donneurs HLA compatibles). elle est par ailleurs grevée d'une mortalité initiale de l'ordre de 20% à 40%.

L'objectif du traitement médicamenteux est de retarder 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).

Dans la LMC à chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+), l'imatinib (GLIVEC) est indiqué en première ou en seconde intention dans la phase chronique lorsqu'une greffe de moelle osseuse allogénique ne peut être envisagée. Il est également indiqué en phase accélérée ou en crise blastique.

4.4. Population cible

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 (estimation de la FNCLCC), soit environ 600 nouveaux cas chaque année.

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

Sur ces bases, le nombre de patients diagnostiqués à tout stade de la LMC chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+), lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention, serait de l'ordre de 500 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

La Commission souhaite disposer des résultats du suivi des patients inclus dans les trois études.