

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

GLIVEC (imatinib), inhibiteur de tyrosine kinase

Progrès thérapeutique modéré en traitement adjuvant après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale Kit+

L'essentiel

- ▶ GLIVEC est indiqué dans le traitement adjuvant des adultes à risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale Kit (CD117*) positive (GIST Kit+). Les patients à faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.
- ▶ Il représente un progrès thérapeutique modéré en termes de survie sans rechute par rapport à l'absence de traitement, après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit+, en tant que traitement adjuvant.

Indications préexistantes

- GLIVEC a l'AMM dans de nombreuses autres indications (voir liste à la fin de cette synthèse).
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- 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 ans et l'estimation du taux de survie à 5 ans est de 50 %. Le risque de rechute est fonction de la taille de la tumeur, de son index mitotique et de sa localisation.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
GLIVEC représente un traitement de première intention des GIST Kit+ opérées et dont le risque de rechute est significatif (c'est-à-dire modéré à élevé selon les classifications NIH [National Institute of Health] et AFIP [Armed Forces Institute of Pathology]).

Données cliniques

L'efficacité et la tolérance de GLIVEC en traitement adjuvant de GIST Kit+ ont été évaluées dans une étude randomisée *versus* placebo chez des patients ayant subi une résection chirurgicale complète d'une tumeur primitive, ≥ 3 cm, localisée. La durée de traitement a été de 12 mois. Les résultats sont ceux d'une troisième analyse intermédiaire, avec un suivi médian de 19,7 mois.

- A un an, la survie sans rechute (critère principal) a été de 97,7 % dans le groupe GLIVEC *versus* 82,3 % dans le groupe placebo (HR = 0,113 [0,049 ; 0,264] ; $p < 0,0001$) soit une différence absolue de 15,4 %. A 3 ans, la différence sur l'estimation de la survie sans rechute entre les deux groupes a été réduite à moins de la moitié (6,3 %). A 4 ans, l'estimation de la survie sans rechute devient similaire dans les deux groupes, mais ce fait n'est pas interprétable du fait du faible nombre de patients évalués.
La survie globale à 2 ans n'a pas différencié entre GLIVEC (98,8 %) et le placebo (97,6 %).

* : CD117 est un récepteur de cytokine exprimé à la surface de certaines cellules physiologiques. Des formes modifiées de ce récepteur peuvent être associées à certains types de cancer.

- Une deuxième analyse intégrant les items des deux classifications reconnues pour l'évaluation du risque de rechute des GIST, en plus de la taille tumorale, a été réalisée post-hoc.

Une amélioration de la survie sans récurrence avec GLIVEC a été observée dans le sous-groupe à risque élevé de la classification NIH (RR = 0,29 [0,18 ; 0,49]) et dans les sous-groupes à risque modéré (RR = 0,16 [0,03 ; 0,70]) ou élevé (RR = 0,27 [0,15 ; 0,48]) de la classification AFIP. Aucun bénéfice n'a été observé dans les sous-groupes à faible et très faible risque de récurrence.

Les données d'efficacité suggèrent une réduction progressive de l'effet du traitement 6 mois après l'arrêt de GLIVEC.

- Les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles digestifs et une rétention hydrique.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière de 6 mois.
- Prescription et renouvellement réservés aux spécialistes en oncologie, hématologie, médecine interne ou gastro-entérologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par GLIVEC est important.
- GLIVEC apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (niveau III) dans la prise en charge des patients présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive, en tant que traitement adjuvant.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

Liste des indications préexistantes

- patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).
- 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.
- 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.
- patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
- patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.
- 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 .
- patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumors) malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques.
- patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résecable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

