



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 novembre 2007

GLIVEC 100 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 60 comprimés (362 247-5)

GLIVEC 400 mg, comprimé pelliculé sécable
Boîte de 30 comprimés (362 249-8)

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.

Statut de médicament orphelin

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

Rectificatif d'AMM : 24/05/2002 (1ère extension d'indication dans les tumeurs stromales gastro-intestinales) - 19/12/2002 (2ème extension d'indication dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) en première intention) – 13/09/2006 (3ème extension d'indication dans LAL Ph+) – 28/11/2006 (extension d'indication à évaluer).

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans « le traitement des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor). »

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

imatinib (mésilate)

1.2. Indications

Glivec est indiqué dans le traitement :

- des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).

- des 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.

- des 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.

- des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.

- des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.

- des 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 .

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

Glivec est également indiqué dans le traitement

- des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.

- des patients adultes atteints de dermatofibrosarcome protuberans (DFSP ou maladie de Darier-Ferrand) non résécable et patients adultes atteints de DFSP en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

Chez l'adulte et les patients pédiatriques, l'efficacité de Glivec est basée sur les taux de réponses hématologiques et cytogénétiques globales et la survie sans progression dans la LMC, sur les taux de réponses hématologique et cytogénétique des LAL Ph+, des SMD/SMP, sur les taux de réponses hématologiques des SHE/LCE et sur les taux de réponses objectives des patients adultes dans les GIST et les DFSP. L'expérience avec Glivec chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du PDGFR est très limitée. A l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie, pour ces maladies.

1.3. Posologie

La posologie recommandée de Glivec est de 400 mg/jour chez les patients atteints de SMD/SMP.

La durée de traitement : dans l'unique étude clinique menée à ce jour, 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 12,9 mois (24 jours à 27 mois).

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : antinéoplasiques
L01X: autres antinéoplasiques
L01XE : inhibiteurs de protéine tyrosine kinase
L01XE01 : 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

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de Glivec dans cette indication repose sur une étude non comparative (étude B2225) et sur des données observationnelles issues de publications.

3.1. Efficacité

Etude B2225

Etude de phase II non comparative (étude B2225) ayant inclus des patients atteints de diverses maladies (tumeurs solides et hémopathies malignes) impliquant les tyrosines kinases Abl, Kit ou PDGFR et menaçant le pronostic vital. Cette étude a inclus 7 patients atteints de SMD/SMP traités par Glivec à 400 mg/jour.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients atteints de pathologie(s) associée(s) à une stimulation oncogénique liée à des protéines tyrosine kinase (Abl, Kit, PDGFR), résistants aux traitements habituels ou sans alternative thérapeutique.
- Statut ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) compris entre 0 et 2, espérance de vie supérieure à 3 mois.

Le critère principal était le taux de réponse hématologique

Résultats :

L'âge des patients allait de 20 à 86 ans.

Chez les 7 patients atteints de SMD/SMP, il a été observé une réponse hématologique complète chez trois patients et une réponse hématologique partielle chez un patient.

Trois des quatre patients qui présentaient des réarrangements du gène du PDGFR ont eu une réponse hématologique (2 réponses complètes et 1 réponse hématologique partielle).

On ne dispose pas de donnée permettant de quantifier l'apport thérapeutique en termes de négativation de la maladie résiduelle, de bénéfice en survie ou d'absence d'évolution vers une leucémie aiguë.

Données observationnelles

Les observations de 24 patients (de 2 à 79 ans) atteints de SMD/SMP sont rapportées dans 13 publications. Vingt et un patients ont été traités par Glivec à 400 mg/j, 3 autres ayant reçu des doses plus faibles (la posologie de l'AMM étant de 400 mg/j).

Chez les 11 patients avec un réarrangement du gène du récepteur PDGFR, une réponse hématologique complète a été observée dans 9 cas et une réponse hématologique partielle dans un cas.

Dans une publication récente¹, la mise à jour du suivi de 6 de ces 11 patients a montré un maintien de la rémission cytogénétique à 32-38 mois.

La même publication rapporte des données avec un suivi médian de 47 mois de 12 autres patients atteints de SMD/SMP associé à des réarrangements du gène du récepteur PDGFR (dont 5 patients de l'étude clinique B2225). Ces patients ont reçu Glivec à des posologies

¹ David M, Cross NC, Burgstaller S, Chase A, Curtis C, Dang R, Gardembas M, Goldman JM, Grand F, Hughes G, Huguet F, Lavender L, McArthur GA, Mahon FX, Massimini G, Melo J, Rousselot P, Russell-Jones RJ, Seymour JF, Smith G, Stark A, Waghorn K, Nikolova Z, Apperley. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. Blood. 2007 Jan 1;109(1):61-4.

variables allant de 200 mg à 800 mg par jour pendant une durée allant de 24 jours à 60 mois.

Onze patients ont obtenu une réponse hématologique complète ; 10 ont présenté une réponse cytogénétique complète et une diminution ou une disparition du transcrit de fusion mesuré par un test RT-PCR.

La durée médiane de maintien de la réponse hématologique a été de 49 mois (19 à 60 mois) et celle de la réponse cytogénétique de 47 mois (16 à 59 mois).

3.2. Tolérance

Tous les patients atteints de SMD/SMP inclus dans l'étude B2225 ont présenté un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : nausées, diarrhée, crampes musculaires, anémie, arthralgies et œdème peri orbitaire.

La survenue d'un événement indésirable a entraîné un arrêt du traitement chez deux patients : une pancytopénie de grade 1 chez un patient, des crampes de grade 2 et des arthralgies de grade 4 chez un autre.

3.3. Conclusion

Les données cliniques de Glivec dans le traitement des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) sont très limitées. Elles sont issues d'une étude de phase II non comparative ayant inclus 7 patients atteints de SMD/SMP et de données observationnelles concernant 24 patients rapportées dans la littérature.

Dans la série des 7 patients atteints de SMD/SMP, il a été observé une réponse hématologique complète chez trois patients et une réponse hématologique partielle chez un patient.

Trois des quatre patients qui avaient des réarrangements du gène du PDGFR ont présenté une réponse hématologique (2 réponses hématologiques complètes et 1 réponse hématologique partielle).

On ne dispose pas de données permettant de quantifier l'apport thérapeutique en termes de négativation de la maladie résiduelle, de bénéfice en survie ou l'absence d'évolution vers une leucémie aiguë.

Les observations de 24 patients (de 2 à 79 ans) atteints de SMD/SMP sont rapportées dans 13 publications. Vingt et un patients ont été traités par Glivec à 400 mg/j, 3 autres ayant reçu des doses plus faibles (la posologie de l'AMM étant de 400 mg/j).

Chez les 11 patients avec un réarrangement du gène du récepteur PDGFR, une réponse hématologique complète a été observée dans 9 cas et une réponse hématologique partielle chez un cas. La mise à jour du suivi de 6 de ces 11 patients a montré un maintien de la rémission cytogénétique à 32-38 mois.

D'autres observations ont été publiées à propos de 12 patients avec des posologies de Glivec variables allant de 200 mg à 800 mg par jour.

Ces données observationnelles suggérant une efficacité supérieure à celle observée dans l'étude de phase II doivent être interprétées avec prudence du fait de l'existence d'un biais potentiel de publication.

Le profil de tolérance de Glivec chez les patients atteints de SMD/SMP a été comparable à celui documenté dans le cadre des autres indications.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs sont de pronostic très péjoratif. Ils évoluent dans 10 à 20 % des cas vers une leucémie aiguë myéloïde. La durée médiane de survie, variable, se situe entre 5 mois et 4 ans.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

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

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée. L'alternative non médicamenteuse potentiellement curative est représentée par la greffe allogénique ;

Intérêt de santé publique attendu :

Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR sont des affections graves pouvant engager le pronostic vital, mais qui constituent un fardeau de santé publique faible du fait de leur rareté.

L'amélioration de la prise en charge des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTND02, Plan Maladies Rares).

Au vu des données disponibles très restreintes, l'impact attendu de la spécialité GLIVEC en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie chez ces patients est difficilement quantifiable.

La spécialité GLIVEC ne devrait donc être en mesure d'apporter qu'une réponse très partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité dans cette indication.

Le service médical rendu par Glivec est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

GLIVEC apporte une ASMR modérée (de niveau III) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à un réarrangement du gène PDGFR.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le groupe des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) a été individualisé dans la nouvelle classification des syndromes myélodysplasiques sous l'égide de l'OMS (Vardiman 2002) en trois pathologies majeures identifiées : la leucémie myélomonocytaire chronique, la leucémie myéloïde chronique atypique, la leucémie myélomonocytaire chronique juvénile, avec des formes SMD/SMP indéterminées.

Les traitements conventionnels habituellement utilisés dans les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à un réarrangement du gène PDGFR ont une efficacité et une tolérance limitées. Aucun d'entre eux ne dispose d'AMM dans ces pathologies (hydroxyurée, interféron alpha, busulfan, étoposide).

Le seul traitement potentiellement curatif est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le taux de survie à 5 ans a été estimé à 21% dans la leucémie myélomonocytaire chronique,³ et à 50% dans la leucémie myélomonocytaire juvénile, chez

2 Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS)

3 Kroger N, Zabelina T, Guardiola P, Runde V, Sierra J, Van Biezen A, Niederwieser D, Zander AR, De Witte T. Allogeneic stem cell transplantation of adult chronic myelomonocytic leukaemia. A report on behalf of the Chronic

les patients greffés. Toutefois, la greffe de cellules souches hématopoïétiques n'est habituellement proposée que chez des patients de moins de 55 ans ayant un donneur génomiquement identique.

La connaissance du statut du transcrit FIP1L1-PDGFR⁴ est maintenant recommandée au moment du diagnostic initial pour définir la stratégie thérapeutique et envisager l'utilisation de l'imatinib (Glivec) en première intention chez les porteurs de ce réarrangement.

Glivec constitue un traitement de première intention des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à un réarrangement du gène PDGFR lorsqu'une allogreffe ne peut être réalisée.

4.4. Population cible

Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs regroupent la leucémie myélomonocytaire chronique, la leucémie myéloïde chronique atypique, la leucémie myélomonocytaire chronique juvénile et des formes SMD/SMP indéterminées.

La prévalence et l'incidence de ces maladies rares sont très mal connues.

Les syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs représenteraient environ 5 à 10 % des patients chez lesquels un diagnostic clinique de LMC est porté⁵. L'incidence de la LMC est estimée à 600 nouveaux cas par an en France.

Selon ces données, il y aurait 30 à 60 nouveaux cas de SMD/SMP par an en France.

La proportion de patients atteints de SMD/SMP avec réarrangement du gène du PDGFR n'est pas connue. Dans les cas publiés présentés, environ un patient sur deux traités par Glivec, chez qui le réarrangement du gène du PDGFR a été recherché, présentait ce réarrangement (13 patients sur 25).

D'après l'hypothèse selon laquelle un patient sur 2 atteint de SMD/SMP présenterait un réarrangement du gène du PDGFR, le nombre de patients serait compris entre 15 et 30 nouveaux cas par an en France.

La population cible incidente de GLIVEC dans cette extension d'indication aux syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs associés à un réarrangement du gène du PDGFR est estimée à 15 à 30 patients. Cependant, compte tenu du fait qu'un traitement par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être réalisé chez certains patients, on peut considérer que cette quantification est maximaliste.

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 dans cette extension d'indication.

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Br J Haematol. 2002 Jul;118(1):67-73.

4 Cette recherche se fait soit par analyse cytogénétique en FISH, soit par la détection en biologie moléculaire du transcrit FIP1L1-PDGFR

5 Redaelli A, Bell C, Casagrande J, Stephens J, Botteman M, Laskin B, Pashos C. Clinical and epidemiologic burden of chronic myelogenous leukemia. Expert Rev Anticancer Ther. 2004 Feb;4(1):85-96.