



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 janvier 2008

**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 réservés 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+) – 13/09/2006 (extension d'indication à évaluer).

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans « le traitement des 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 ».

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/myéoprolifératifs (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 du 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 800 mg/jour chez les patients atteints de DFSP.

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : antinéoplasiques
L01X: autres antinéoplasiques
L01XE : inhibiteurs de protéine 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 (étude B2225) non comparative 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 tyrosine kinases Abl, Kit ou PDGFR et menaçant le pronostic vital. Cette étude a inclus 12 patients atteints de dermatofibrosarcome protuberans métastatique ou en rechute locale après une chirurgie d'exérèse initiale. La posologie de Glivec a été de 800 mg/jour.

Le critère principal était le taux de réponse objective.

Résultats :

L'âge des patients allait de 23 à 75 ans.

La translocation t(17 :22)[(q22 :q13)], ou la protéine issue de ce gène hybride était présente chez 10 patients.

Parmi les 12 patients inclus, il a été observé une réponse complète et 8 réponses partielles. Trois des répondeurs partiels ont bénéficié par la suite d'une chirurgie curative. La durée de la réponse a varié entre 35 et 434 jours.

La durée médiane de traitement a été de 6,2 mois, avec une durée maximale de 24,3 mois.

Les résultats du traitement de 10 patients parmi les 12 inclus dans l'étude B2225 ont fait l'objet d'une publication par Mc Arthur et al, avec une durée de suivi plus longue.

Une réponse complète a été rapportée chez trois patients supplémentaires dont deux patients sont passés du stade de réponse partielle à celui de réponse complète. L'évaluation de la réponse du troisième patient n'a pas été initialement renseignée durant l'étude.

Données observationnelles

Les observations individuelles de six patients (de 1,5 à 49 ans) atteints de dermatofibrosarcome protuberans sont rapportées dans 5 publications.

Les patients adultes ont été traités par Glivec soit à la posologie de 400 mg/jour (4 cas) soit à celle de 800 mg/jour (1 cas). L'enfant a reçu une posologie de 400 mg/m²/j, augmentée par la suite à 520 mg/m²/j.

Trois réponses complètes et 2 réponses partielles ont été rapportées. La durée médiane de traitement est allée de 4 semaines à plus de 20 mois.

3.2. Tolérance

Tous les patients atteints de DFSP inclus dans l'étude B2225 ont eu un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : nausées, vomissements, diarrhée, anémie, œdème peri orbitaire et œdème périphérique.

La survenue d'un événement indésirable a entraîné un arrêt du traitement chez deux patients : une augmentation des transaminases de grade 2 chez un patient, des nausées et vomissements de grade 2 chez un autre.

3.3. Conclusion

Les données cliniques de Glivec dans le traitement du dermatofibrosarcome protuberans (DFSP) sont très limitées. Elles sont issues d'une étude de phase II non comparative ayant inclus 12 patients atteints de DFSP métastatique ou en rechute locale après une chirurgie d'exérèse initiale et de données observationnelles concernant 6 patients, rapportées dans la littérature.

Parmi les 12 patients inclus, il a été observé une réponse complète et 8 réponses partielles. Trois des répondeurs partiels ont bénéficié par la suite d'une chirurgie curative. La durée de la réponse a varié entre 35 et 434 jours.

Les observations individuelles de six patients (de 1,5 à 49 ans) atteints dermatofibrosarcome protuberans sont rapportées dans 5 publications : 3 réponses complètes et 2 réponses partielles. La durée médiane de traitement allait de 4 semaines à plus de 20 mois.

La translocation t(17 :22)[(q22 :q13)], ou la protéine issue de ce gène hybride était présente chez pratiquement tous les répondeurs au traitement par Glivec.

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 DFSP 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

Le dermatofibrosarcome protuberans est une tumeur cutanée caractérisée par une évolution lente et un risque élevé de récurrence. La survenue de métastase est très rare (1 à 4%). Il s'agit d'une affection grave pouvant engager le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Il s'agit d'un traitement de première intention ;
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important ;
Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ;

Intérêt de santé publique attendu :

Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand, ou dermatofibrosarcoma protuberans (DP), est une affection grave pouvant engager le pronostic vital, mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (GTNDO, Plan Maladies Rares, absence d'alternatives thérapeutiques).

Au vu des données disponibles très restreintes (une étude non comparative sur 12 patients et des données observationnelles sur 6 patients), l'impact attendu de la spécialité GLIVEC en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie chez ces patients est difficilement quantifiable. Et, par conséquent, il n'est pas possible de savoir si cette spécialité apporte ou non 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 cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

GLIVEC apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de référence du dermatofibrosarcome protuberans est chirurgical avec le respect de marges d'exérèse saines d'au moins 3 cm¹.

Le taux de récurrence est d'environ 50% après chirurgie standard, de 13 à 20% après chirurgie large³.

Le traitement des récurrences peut être également chirurgical. Toutefois, la taille de la tumeur, sa localisation ainsi que l'issue fonctionnelle ou cosmétique peuvent limiter son indication².

En cas de tumeur localisée non résecable ou métastatique, Glivec représente un traitement de première intention.

1 L. Bianchini, G M. F Pedoutour. De la cytogénétique à la cytogénomique du dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (dermatofibrosarcoma protuberans) et des tumeurs apparentées. Bulletin du Cancer. Volume 94, Numéro 2, 179-89, Février 2007, Synthèse

2 The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Dermatofibrosarcoma Protuberans. Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.2.2007

4.4. Population cible

La population cible de Glivec dans cette indication est représentée par la population de patients atteints de dermatofibrosarcome protuberans inopérables d'emblée ainsi que ceux en rechute et/ou métastatique ne relevant pas d'un traitement chirurgical.

Le dermatofibrosarcome protuberans est une maladie extrêmement rare. L'épidémiologie du DFSP est mal connue.

La prévalence estimée par l'EMA dans l'Union Européenne est de 93 cas pour 1 million habitants. L'incidence estimée par le Scottish Cancer Registry (SCR) est de 3 cas par million et par an.

En considérant que :

- le taux de récurrence étant faible après une chirurgie large (13 à 20%),
- les métastases sont rares (1 à 4%)³.

La population cible incidente de GLIVEC dans cette extension d'indication est estimée à 15 à 30 patients par an.

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. Conditionnements

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100%