



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 février 2007

**GLIVEC 100 mg, gélule**  
**Boîte de 120 gélules (358 493-5)**

**GLIVEC 100 mg, gélule**  
**Boîte de 180 gélules : 358 494-1**

**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+).

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans deux indications :

- patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association à la chimiothérapie.
- patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaires ou en rechute en monothérapie.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

imatinib (mésilate)

### 1.2. Originalité

L'imatinib (GLIVEC) agit en inhibant sélectivement la protéine tyrosine kinase bcr-abl anormale résultant d'une translocation chromosomique (chromosome Philadelphie) et responsable de la prolifération anarchique des globules blancs.

### 1.3. Indications

Glivec est indiqué dans le traitement des patients:

**- adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association à la chimiothérapie.**

**- adultes atteints de LAL Ph+ réfractaires ou en rechute en monothérapie.**

- adultes et enfants atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) à chromosome Philadelphie (bcr-abl) positif (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.

- 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.

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 tumors) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.

- 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.<sup>1</sup>

Chez l'adulte et l'enfant, 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 dans les LAL Ph+ et sur les taux de réponses objectives des patients adultes dans les GIST et les DFSP. Dans ces maladies, il n'existe pas d'étude clinique contrôlée démontrant un bénéfice clinique ou une prolongation de la durée de vie.

---

<sup>1</sup> Cette indication n'a pas encore été évaluée par la Commission de la Transparence

## 1.4. Posologie

La posologie recommandée de Glivec est de 600 mg/jour chez les patients atteints de LAL Ph+. Le traitement devra être supervisé par des hématologues experts dans la prise en charge de cette maladie pour toutes les phases de traitement.

Schéma thérapeutique : sur la base des données existantes, Glivec s'est montré efficace et sûr lorsqu'il est administré à 600 mg/j en association à une chimiothérapie d'induction, de consolidation et d'entretien utilisée dans les LAL Ph+ nouvellement diagnostiquées de l'adulte. La durée de traitement par Glivec peut varier en fonction du traitement utilisé mais généralement, les traitements prolongés de Glivec ont fourni de meilleurs résultats.

Chez les patients adultes atteints de LAL Ph+ en rechute ou réfractaires, une monothérapie par Glivec à la dose de 600 mg/j est sûre, efficace et peut être poursuivie jusqu'à la progression de la maladie.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

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

Ce sont les antinéoplasiques qui possèdent une indication dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques Ph+ ou dans la crise blastique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positif (Ph+).

Ces médicaments antinéoplasiques sont utilisés en association, dans le cadre de protocoles thérapeutiques codifiés notamment le protocole VAD (vincristine, doxorubicine et dexaméthasone) et le protocole hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone).

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

#### **A/ LAL nouvellement diagnostiquée**

Sept études ont été déposées dans cette indication (études ADE10, AAU02, ADE04, AJP01, AUS01, AFR09 et AIT04).

Les études AFR09 et AIT04 concernent l'utilisation de Glivec en association à une corticothérapie seule dans le traitement de la LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée soit en traitement de consolidation (AFR09) soit en traitement d'induction (étude AIT04 et à une posologie de 800 mg plus élevée que celle de l'AMM dans cette indication). Ce type d'association étant hors du champ de l'indication évaluée (en association à la chimiothérapie), ces deux études ne seront donc pas analysées ci-après.

Rappels :

Une réponse hématologique complète correspond à la normalisation de la numération globulaire (leucocytes < 10 G/L, plaquettes < 450 G/L), une formule leucocytaire sans blaste ni promyélocyte, et avec moins de 5% de myélocytes + métamyélocytes) et en l'absence de signes d'atteinte extramédullaire.

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

La réponse moléculaire est évaluée grâce à la technique PCR qui permet de quantifier le gène anormal BCR-ABL. Une réponse moléculaire signifie la disparition ou la réduction de la quantité du gène BCR-ABL.

#### **1/ Glivec administré en monothérapie**

##### **Etude ADE10**

Etude de phase II, randomisée en double aveugle ayant comparé un traitement d'induction par Glivec versus une chimiothérapie chez 55 patients âgés de 55 ans et plus atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée.

Le traitement de consolidation a été commun aux deux groupes et a consisté en l'association de Glivec à la chimiothérapie à l'issue de la phase d'induction chez les patients en réponse complète ou partielle.

Lors de la phase d'induction, Glivec a été administré pendant 28 jours à la posologie de 600 mg par jour.

Le critère principal était le taux de réponse hématologique complète après un traitement d'induction.

A l'issue du traitement d'induction, le taux de réponse hématologique complète a été de 96,3% dans le groupe Glivec versus 50% dans le groupe chimiothérapie ( $p=0,0001$ ). Le taux de réponse moléculaire complète a été de 34,6% dans le groupe Glivec versus 36,4% dans le groupe chimiothérapie (on ne dispose pas de la valeur du  $p$ ).

Une réponse hématologique complète sous Glivec a été observée chez 9 des 11 patients qui étaient en échec à un traitement d'induction par chimiothérapie seule.

La méthodologie de l'étude ne permet pas de conclure sur les critères de survie, une partie des patients du groupe chimiothérapie ayant reçu Glivec comme traitement de rattrapage lors de l'induction.

## 2/ Glivec en association à une chimiothérapie d'induction et/ou de consolidation

**Etude AAU02** : étude en cours dont seuls les résultats intermédiaires sont disponibles et publiés sous forme d'abstract<sup>2</sup>.

Etude de phase II non contrôlée ayant évalué l'efficacité et la tolérance de Glivec en association à la chimiothérapie chez 24 patients atteints de LAL Ph+ à différents stades de la maladie : 12 étaient nouvellement diagnostiqués, 7 en rechute, 3 en phase blastique myéloïde d'une LMC et 2 en phase blastique lymphoïde d'une LMC.

Selon une analyse intermédiaire, une rémission hématologique a été observée chez 7 des 12 patients atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée. Il a été observé également une réponse cytogénétique majeure chez 10 patients des 10 évalués.

### **Etude ADE04**

Etude de phase II ayant évalué deux modes d'administration de Glivec, soit simultanément à la chimiothérapie en seconde phase d'induction (concomitant) soit à l'issue (intermittent) de la chimiothérapie chez 92 patients atteints de LAL Ph+ à deux stades de la maladie : nouvellement diagnostiquée (88 patients) et phase blastique lymphoïde d'une LMC (4 patients).

Une rémission hématologique a été observée chez 43 des 47 inclus (94%) dans le schéma intermittent et chez 43 des 45 inclus (95%) dans le schéma concomitant.

Les résultats de la réponse moléculaire sont rapportés pour 61 des 86 patients ayant eu une réponse hématologique. Les transcrits bcr-abl ont été indétectables chez 52% (13/25) des patients du groupe concomitant versus 19% (7/36) des patients du groupe intermittent, p=0,01.

### **Etude AJP01<sup>3</sup>**

Etude de phase II non contrôlée ayant évalué l'efficacité et la tolérance de Glivec en association à la chimiothérapie chez 80 patients atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée.

A l'issue du traitement d'induction, le taux de réponse hématologique complète a été de 96% (77/80). La durée médiane d'obtention de cette réponse a été de 28 jours. Le taux de réponse moléculaire complète évaluée chez 66 patients a été de 50%.

A 1 an, l'estimation du taux de survie sans événement a été de 60% et celle de la survie globale de 76%.

---

2 Lickliter J, Arthur C, D'Rozario J, et al. Phase II pilot study of imatinib mesylate combined with induction chemotherapy in blast-phase CML and Ph+ ALL. Blood 2004;104(11): Abstract #4682.

3 Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I et al., High Complete Remission Rate and Promising Outcome by Combination of Imatinib and Chemotherapy for Newly Diagnosed BCR-ABL-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase II Study by the Japan Adult Leukemia Study Group. J Clin Oncol 24:460-466. 2006

## **Etude AUS01<sup>4</sup>**

Etude de phase II non contrôlée ayant évalué l'efficacité et la tolérance de Glivec en association à la chimiothérapie hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone) chez 27 patients atteints de LAL Ph+ à deux stades de la maladie : nouvellement diagnostiquée et en rechute. La répartition des effectifs en fonction du stade de la maladie n'est pas précisée dans le dossier.

A l'issue du traitement d'induction, un taux de réponse hématologique complète a été observée chez 20 patients sur 21. Une réponse moléculaire complète a été rapportée chez 3 des 11 patients évalués. L'estimation de la survie globale à 2 ans, basée sur les 20 premiers patients inclus, a été de 75%. L'estimation de la survie sans maladie à 2 ans, basée sur tous les patients inclus, a été de 87%.

### **B/ LAL Ph+ réfractaire ou en rechute (Glivec en monothérapie)**

Trois études ont été déposées (étude 03001, étude 0114 et étude 0109).

L'étude 03001 est une étude de recherche de dose qui a permis de retenir la posologie de 600 mg /j dans cette indication.

L'étude intitulée 0114 ne comporte aucun critère prédéfini pour l'évaluation de l'efficacité. Elle a recueilli des données de tolérance dans le cadre d'accès de patients au traitement avant l'obtention de l'AMM. Elle ne sera donc pas développée.

### **Etude 0109**

Etude de phase II non contrôlée ayant évalué l'efficacité et la tolérance de Glivec chez 56 patients atteints de LAL Ph+ réfractaires ou en rechute, dont 8 étaient en phase blastique myéloïde d'une LMC.

Glivec a été administré quotidiennement à 400 mg ou 600 mg.

Les résultats rapportés à la posologie de l'AMM (600 mg) ont concerné 46 patients.

Une réponse hématologique et cytogénétique majeure a été observé chez 12 des 46 patients (26%) dont 4 réponses hématologiques complètes.

La durée médiane du temps jusqu'à progression a été de 2,6 mois et celle de la survie globale de 5 mois.

### **3.2. Tolérance**

Chez les patients ayant reçu Glivec en monothérapie dans la LAL réfractaire ou en rechute, les événements indésirables les plus fréquents ont été les nausées, les vomissements et l'hyperthermie. En association à la chimiothérapie, l'administration de Glivec n'a pas accentué les effets indésirables de la chimiothérapie conventionnelle.

---

<sup>4</sup> Seuls des résultats intermédiaires portant sur un effectif de 20 patients ont été publiés en 2004

### 3.3. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité de Glivec dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positif nouvellement diagnostiquée a été réalisée sur quatre études cliniques non contrôlées (AAU02, ADE04, AJP01 et AUS01) ayant inclus un total de 211 patients.

Glivec en association à la chimiothérapie d'induction a permis d'obtenir un taux de réponse hématologique complète de 93% (147 des 158 évaluables) et une réponse cytogénétique majeure chez 19 des 21 patients évaluables. Le taux de réponse moléculaire complète a été de 48% (49 des 102 patients évaluables).

A 1 an, le taux de survie sans événement a été de 60% dans l'étude AJP01 et de 87% à 2 ans dans l'étude AUS01. L'estimation de la survie globale à 1 an a été de 76% dans l'étude AJP01.

Dans l'étude comparative versus chimiothérapie (étude ADE10) à l'issue du traitement d'induction, Glivec a été supérieur à la chimiothérapie en termes de taux de réponse hématologique complète : 96,3% dans le groupe Glivec versus 50% dans le groupe chimiothérapie seule ( $p=0,0001$ ).

Dans la forme réfractaire ou en rechute de la LAL Ph+, les résultats du traitement par Glivec en monothérapie sont issus principalement d'une étude de phase II non contrôlée ayant inclus 56 patients atteints de LAL Ph+ réfractaires ou en rechute, dont 8 étaient en phase blastique myéloïde d'une LMC. Une réponse hématologique et cytogénétique a été observée chez 12 des 46 patients évaluables (26%) dont 4 réponses hématologiques complètes.

La durée médiane du temps jusqu'à progression a été de 2,6 mois et celle de la survie globale de 5 mois.

Le profil de tolérance de Glivec en monothérapie chez les patients avec LAL Ph+ est comparable à celui documenté dans le cadre des autres indications. En association à la chimiothérapie, l'administration de Glivec n'a pas accentué les effets indésirables de la chimiothérapie conventionnelle.

La Commission souhaite être informée des suites qui seront réservées aux données de tolérance cardiaque concernant Glivec, publiées dans Nature Medicine 2006<sup>5</sup> et des éventuelles conclusions qui en seront tirées par les autorités d'enregistrement.

---

5 Mann DL. Targeted cancer therapeutics. The heartbreak of success. Nature Med 2006, 12:881-882

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations clonales malignes de cellules hématopoïétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et, finalement, de nombreux organes. La présence de la protéine tyrosine kinase bcr-abl anormale résultant d'une translocation chromosomique (chromosome Philadelphie) observée dans environ 30% des cas des LAL est un facteur de mauvais pronostic.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important ;

Il existe une alternative médicamenteuse en première ligne représentée par l'administration d'une chimiothérapie seule et une alternative non médicamenteuse, la greffe allogénique.

Au stade réfractaire ou en rechute, les alternatives sont peu nombreuses et sont représentées par les cytotoxiques non encore administrés au patient ;

Impact de Santé Public Attendu :

En termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, le fardeau représenté par la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif est faible, compte tenu du faible nombre de patients atteints.

L'amélioration de la prise en charge des LAL notamment Ph+ est un besoin thérapeutique qui s'inscrit dans le cadre du besoin de santé publique qu'est l'amélioration de la prise en charge du cancer (priorité GTNDO<sup>6</sup>, Plan maladies rares).

Malgré l'insuffisance des données disponibles, il est attendu un impact en termes de morbi-mortalité qui devrait être modéré.

GLIVEC devrait apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité GLIVEC dans cette indication. Mais, compte tenu de la taille de la population et de l'insuffisance de la démonstration, cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positif nouvellement diagnostiquée, GLIVEC en association à la chimiothérapie apporte une ASMR majeure (de niveau I) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle.

Au stade réfractaire ou en rechute de la leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positif, GLIVEC en monothérapie apporte une ASMR importante (de niveau II) en termes d'efficacité par rapport à la prise en charge habituelle.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La leucémie aiguë lymphoblastique est une affection médullaire caractérisée par une prolifération clonale de lymphoblastes malins. Elle représente environ 20 % des leucémies de l'adulte et est plus fréquemment observée chez l'homme que chez la femme.

---

6 Groupe Technique National de Définition des Objectifs - DGS 2003



La classification actuelle repose sur le phénotype immunologique qui permet d'identifier les LAL de la lignée B et celles de la lignée T, chacune comprenant différents sous-types . Ainsi, la maladie est considérée comme un groupe d'affections présentant chacune des caractéristiques et des évolutions différentes.

Environ 25% des LAL sont classées en LAL de risque «standard» et 75 % peuvent être considérées à haut risque. Les facteurs généralement retenus pour définir les LAL de haut risque sont une hyperleucocytose initiale, un âge supérieur à 35 ans, une LAL de la lignée B ou indifférenciée, une LAL à chromosome Philadelphie positif et l'absence de rémission complète après une cure de chimiothérapie d'induction.

Le pronostic des patients adultes atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée traités par chimiothérapie seule est médiocre avec une probabilité de survie à long terme de moins de 10%. Les taux de rémission complète après induction chez les sujets jeunes sont de 60 à 90% légèrement inférieures à ceux obtenus dans la LAL Ph négatif (70 à 90%).

Du fait des résultats modestes observés avec la chimiothérapie, la greffe allogénique est considérée comme le traitement de choix des LAL Ph+. Le taux de survie à long terme rapporté chez les patients bénéficiant d'une greffe allogénique de cellules souches après une première rémission complète (CR1) est de 27 à 65%, indiquant que cette procédure est potentiellement curative<sup>7</sup>.

Au vu des données disponibles, Glivec en association à la chimiothérapie représente le traitement de choix de la LAL en première ligne et en monothérapie chez les patients réfractaires ou en rechute.

#### **4.4. Population cible**

D'après les données épidémiologiques disponibles<sup>8</sup>, l'incidence de LAL Ph+ en France est estimée à 130 à 220 cas par an.

La population cible incidente de GLIVEC dans son extension d'indication au traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique Ph+ en association à la chimiothérapie chez les patients nouvellement diagnostiqués, ou en monothérapie chez les patients en rechute ou réfractaires, serait donc de 130 à 220 cas 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 ces deux extensions d'indication.

##### **4.5.1. Conditionnement**

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

##### **4.5.2. Taux de remboursement : 100%**

---

7 Oliver G. Ottmann and Barbara Wassmann. Treatment of Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. American Society of Hematology 2005

8 Ferlay J et al. 1998 EUCAN : Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union. <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>