

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

imatinib

GLIVEC 100 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 362 247 5 9)

GLIVEC 400 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 30 comprimés (CIP : 34009 362 249 8 8)

Laboratoire NOVARTIS Pharma S.A.S

Code ATC	L01XE01 (inhibiteur de protéine kinase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Glivec est indiqué dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 et enfants 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 de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor). - des patients adultes atteints d'un syndrome hyperéosinophilique (SHE) à un stade avancé et/ou d'une leucémie chronique à

	<p>éosinophiles (LCE) associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFRα.</p> <p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none">- le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumors) malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques.- le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.- 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. »
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 07/11/2001, AMM sous circonstances exceptionnelles dans le traitement de la LMC Ph+ en deuxième ligne chez l'adulte</p> <p>Extensions d'indications :</p> <ul style="list-style-type: none">- 24/05/2002 : GIST métastatiques ou inopérables- 19/12/2002 : LMC Ph+ en première ligne- 13/09/2006 : LAL Ph+ - DFSP- 28/11/2006 : SMD/SMP - SHE/LCE- 29/04/2009 : GIST en traitement adjuvant- 27/06/2013 : LAL Ph+ en pédiatrie <p>Statut d'AMM pleine et entière octroyé le 13/04/2007</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription initiale hospitalière semestrielle</p> <p>Prescription initiale et renouvellement réservée aux spécialistes en hématologie, oncologie, médecine interne, en gastro-entérologie ou aux médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement</p> <p>PGR associé</p>
Classification ATC	<p>2017</p> <p>L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs</p> <p>L01 Agents antinéoplasiques</p> <p>L01X Autres agents antinéoplasiques</p> <p>L01XE Inhibiteurs de protéine kinase</p> <p>L01XE01 imatinib</p>

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 19/10/2014.

L'AMM initiale de GLIVEC 100 mg et 400 mg était limitée au traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positive en phase chronique après échec d'un traitement par interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique (avis de la CT du 12 juin 2002).

Ses indications ont ensuite été élargies :

- au traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumours) malignes kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques (avis de la CT du 4 décembre 2002),
- au traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie positive (LMC Ph+) nouvellement diagnostiquée, lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention (avis de la CT du 16 juillet 2003),
- au traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+), nouvellement diagnostiqués en association à la chimiothérapie, ou réfractaires ou en rechute en monothérapie (avis de la CT du 14 février 2007),
- au traitement 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 (avis de la CT du 23 janvier 2008),

- au traitement des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) (avis CT du 07 novembre 2011),
- au traitement 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 (avis de la CT du 7 novembre 2007),
- au traitement adjuvant des patients adultes qui présentent un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive (avis de la CT du 9 septembre 2009),
- au traitement des enfants atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, en association avec la chimiothérapie (avis de la CT du 28 mai 2014).

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 25 novembre 2015, la Commission a considéré que le SMR de GLIVEC restait important dans l'ensemble de ces indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Glivec est indiqué dans le traitement :

- 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 et enfants 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 de syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (SMD/SMP) associés à des réarrangements du gène du PDGFR (platelet-derived growth factor receptor).
- 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 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.
- le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.
- le traitement 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 résécables et/ou métastatiques et les DFSP et la survie sans rechute dans le traitement adjuvant des GIST. L'expérience avec Glivec chez les patients atteints de SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du PDGFR est très limitée (voir rubrique 5.1 du RCP). 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Celles-ci concernent uniquement la LMC Ph+ chez l'adulte nouvellement diagnostiqué et les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

Seules ont été prises en compte celles pertinentes, portant sur des effectifs suffisants, réalisées aux posologies recommandées, éventuellement contre des comparateurs pertinents et non précédemment évaluées par la Commission.

4.1.1 LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée de l'adulte

► Les nouvelles données concernant la prise en charge de la LMC Ph+ nouvellement diagnostiquée résident dans :

- Les résultats d'une analyse à 5 ans de l'étude DASISION¹, qui a comparé l'efficacité et la tolérance de l'imatinib à celles du dasatinib,
- Les résultats d'une analyse à 5 ans de l'étude ENESTnd², qui a comparé l'efficacité et la tolérance de l'imatinib à celles du nilotinib,
- Les résultats d'une analyse à 10 ans de l'étude CML-Study IV³ évaluant à long terme l'efficacité et la tolérance de plusieurs traitements à base d'imatinib. Cette étude n'évaluant pas l'efficacité intrinsèque de l'imatinib, elle n'est pas susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

► Etude DASISION

L'étude DASISION est une étude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique qui a comparé l'efficacité et la tolérance de l'imatinib à celles du dasatinib chez 519 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée. Les résultats à 2 ans de cette étude ont été analysés par la Commission lors du dernier renouvellement d'inscription.

¹ Cortes JE et al. Final 5-Year Study Results of DASISION : The dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol 2016;34:2333-2340

² Hochhaus A et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia 2016;30:1044-1054.

³ Kalmanti L et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years : data from the randomized CML-study IV. Leukemia 2015;29:1123-1132.

Les résultats à 5 ans montrent la supériorité du dasatinib par rapport à l'imatinib en termes de taux cumulé de réponse moléculaire majeure (RMM), 76 % vs 64 % ($p < 0,0022$), et de réponse moléculaire profonde RM4.5, 42 % vs 32 % ($p < 0,0251$)⁴. Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les critères de survie sans progression (86 % vs 85 %, HR = 1,06) et de survie globale (91 % vs 90 %, HR = 1,01).

► Etude ENESTnd

L'étude ENESTnd est un essai de phase III, randomisé, en ouvert, multicentrique, qui a comparé l'efficacité et la tolérance du nilotinib à celles de l'imatinib chez 846 patients atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée. Les résultats à 3 ans de cette étude ont été analysés par la Commission lors du dernier renouvellement d'inscription.

Les résultats à 5 ans ont montré la supériorité du nilotinib 300 mg BID (posologie validée par l'AMM) par rapport à l'imatinib en termes de taux cumulé de réponse moléculaire majeure RMM⁴ (77,0 % vs 60,4 % ; $p < 0,0001$), et de réponse moléculaire profonde RM4.5⁴ (53,5 % vs 31,4 % ; $p < 0,0001$). Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les critères de survie sans progression (94,7 % vs 96,5 %, $p = 0,2032$) et de survie globale (93,7 % vs 91,7 %, $p = 0,4881$).

► Au total, les analyses à 5 ans des études DASISION et ENESTnd confirment les résultats précédemment observés à savoir des réponses cytogénétiques et moléculaires plus profondes sous nilotinib et dasatinib par rapport à l'imatinib chez les patients nouvellement diagnostiqués sans démonstration de supériorité en termes de mortalité. Ces résultats ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.2 Traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales

► Les nouvelles données fournies par le laboratoire concernant le traitement des tumeurs gastro-intestinales sont :

- Les résultats d'une analyse à long terme de l'étude ACOSOG Z9001⁵, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par imatinib versus placebo après résection d'une GIST Kit (CD117).
- Les résultats à 2 ans d'une seconde étude de phase III⁶, qui a évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par imatinib versus l'absence de traitement chez des patients adultes atteints d'une GIST kit (CD117 positive) réséquée.
- Les résultats d'une analyse à long terme d'une étude de phase III⁷ ayant comparé l'efficacité d'un traitement par imatinib pendant 1 an versus 3 ans.

► Etude ACOSOG

L'étude ACOSOG est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, qui a comparé l'efficacité et la tolérance de l'imatinib à celles du placebo chez 713 patients atteints de GIST kit (CD117) positive réséquée. Les résultats à 1 an de cette étude ont été analysés par la Commission lors du dernier renouvellement d'inscription.

Après un suivi médian de 74 mois, la survie sans rechute (durée entre l'inclusion et la rechute ou le décès) des patients ayant reçu le traitement adjuvant par imatinib était significativement

⁴ La réponse moléculaire majeure (RMM) correspond à un taux de transcrite BCR-ABL (c'est-à-dire une valeur du ratio BCR-ABL/ABL selon une échelle internationale IS) $\leq 0,1$ % dans le sang circulant. Les taux de réponse moléculaire profonde RM4.0 et RM 4.5 correspondent respectivement à des taux de transcrite BCR-ABL (IS) $\leq 0,01$ % et $\leq 0,0032$ %.

⁵ Corless CL et al. Pathologic and Molecular features Correlate With Long-Term Outcome After Adjuvant Therapy of Resected primary GI Stromal Tumor : the ACOSOG Z9001 Trial. *Journal of clinical Oncology* 2014;32;1563-1570.

⁶ Casali PG et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With Imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:4276-4283.

⁷ Joensuu H. et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor : Analysis of a Randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(3):244-250.

supérieure à celle recevant le placebo (HR=0,6, IC_{95%} [0,43 ; 0,75], p<0,001). A cette date la survie globale entre les deux groupes n'était pas significativement différente.

► Etude de Casali *et al.* 2015

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique, qui a comparé l'efficacité et la tolérance de l'imatinib par rapport à l'absence de traitement chez des patients atteints de GIST kit (CD117) positive réséquée.

Au total, 908 patients avec un risque intermédiaire ou élevé de rechute ont été randomisés pour recevoir l'imatinib pendant 2 ans (n=454) ou l'absence de traitement (n=454). Le critère de jugement principal de l'efficacité était la durée de survie sans échec de traitement (durée entre la randomisation et l'initiation d'un nouveau traitement ou le décès). Après un suivi médian de 4,7 ans dans le groupe imatinib et 4,6 ans dans le groupe témoin, aucune différence significative n'a été observée sur le critère de jugement principal (HR = 0,79, IC_{95%} [0,50 ; 1,25], p=0,21).

► Etude de Joensuu *et al.* 2016

Il s'agit d'un étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert qui a comparé l'efficacité et la tolérance de deux durée de traitement (1 an versus 3 ans) d'un traitement adjuvant par imatinib 400mg/j chez 397 patients à haut risque de rechute après résection d'un GIST kit (CD117) positive. Les résultats à 5 ans, après un suivi médian de 90 mois, font état d'un taux de survie sans rechute (critère de jugement principal) significativement supérieur dans le groupe de patients traités par imatinib pendant 3 ans (71,1 % vs 52,3 %, p<0,001). De même la survie globale était en faveur du groupe traité pendant 3 ans (91,9 % vs 85,3 %, p<0,036).

► Au total, ces résultats confirment les résultats précédemment observés de l'imatinib dans le traitement adjuvant des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) kit CD117 positives réséquées et ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Les nouvelles données de tolérance fournies par le laboratoire sont issues des PSUR 12 et 13 couvrant la période du 11/05/2012 au 10/05/2018. A cette date, l'exposition cumulée à l'imatinib était de 1 660 319 patients-années. Durant cette période 225 859 événements indésirables ont été rapportés dont 109 397 graves et 9 signaux ont été détectés :

- Pseudoporphyrie : Une causalité ne pouvant être exclue, le risque a été clos et ajouté au Core data Sheet et au RCP
- Hématome sous-dural (HSD) : une association causale indirecte due à l'activité myélosuppressive de l'imatinib et à son interaction avec la warfarine a été observée. Le signal a été clos et le risque ajouté à la section 4.8 « effets indésirables » du RCP.
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) : Rôle potentiel de l'imatinib ou de l'allopurinol. Risque clos et ajouté dans la section 7 « Evènements indésirables » du Core Data Sheet.
- Ectasie vasculaire antrale gastrique : Mécanisme inconnu mais relation causale possible. Signal clos et ajouté dans les sections 6 « Mise en garde et précautions » et 7 du Core Data Sheet.
- Tendinite (rupture/blessure et tendinite du tendon, du muscle ou du ligament) : Signal réfuté et clos
- Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible : Signal réfuté et clos
- Réactivation du virus de l'hépatite B : Une causalité ne pouvant être exclue, le risque a été clos et ajouté dans les sections 6 et 7 du Core data Sheet ainsi que dans le PGR comme « risque important identifié ». A noter qu'une lettre aux professionnels de santé a été diffusée en accord avec les autorités afin de recommander un dépistage systématique du

VHB avant initiation d'un traitement par ITK⁸. Ce risque a été retiré du PGR sur la base des recommandations du PRAC qui ne le qualifiait pas comme un risque important.

- Douleur musculosquelettique après arrêt de l'imatinib : Une causalité ne pouvant être exclue, le risque a été clos et ajouté au Core Data Sheet et à la rubrique 4.8 du RCP
- Microangiopathie thrombotique : Signal clos et réfuté.

► GLIVEC fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) qui a été mis à jour en date du 02 août 2016 (v11.0) avec la suppression du risque de réactivation du VHB.

- Risques importants identifiés :
 - Myélosuppression
 - Œdèmes et rétention de fluides
 - Hémorragie du système nerveux central et gastro-intestinal
 - Ulcération, perforation ou obstruction gastro-intestinale
 - Hépatotoxicité
 - Rash et réaction cutanée grave
 - Hypothyroïdie
 - Hypophosphatémie
 - Insuffisance cardiaque
 - Insuffisance rénale aiguë
 - Effet indésirable respiratoire grave
 - Rhabdomyolyse et myopathie
 - Hémorragie ovarienne et kyste ovarien hémorragique
 - Syndrome de lyse tumoral
 - Retard de croissance de l'enfant
 - Interactions avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4
 - Interactions avec des inducteurs puissants du CYP3A4
 - Interactions avec des médicaments éliminés par le CYP3A4
- Risques potentiels importants :
 - Tumeur secondaire
 - Coagulation intravasculaire disséminée
 - Hypoglycémie
 - Intention suicidaire
 - Tolérance durant la grossesse et issue de la grossesse
 - Interactions avec les médicaments éliminés par le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP2D6
- Informations manquantes :
 - Patients pédiatriques : suivi à long terme
 - Patients pédiatriques < 2 ans
 - Patients avec une insuffisance rénale
 - Patients avec insuffisance hépatique

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Elles ont notamment concerné les rubriques 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » afin d'ajouter les informations de sécurité et risques (de fréquences indéterminées) suivants :

- Ectasie vasculaire de l'antrum gastrique,
- Réactivation du VHB lors d'un traitement par ITK BCR ABL,
- Détérioration de la fonction rénale suite à un traitement prolongé/insuffisance rénale chronique,
- Hémorragie tumorale/nécrose tumorale

⁸ ANSM. Inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL : Glivec®, Sprycel®, Tassigna®, Bosulif®, Iclusig® – le dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) doit être réalisé avant initiation du traitement, en raison du risque de réactivation de l'hépatite B - Lettre aux professionnels de santé. 07/04/2016. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Inhibiteurs-de-la-tyrosine-kinase-BCR-ABL-Glivec-R-Sprycel-R-Tassigna-R-Bosulif-R-Iclusig-R-le-depistage-du-virus-de-l-hepatite-B-VHB-doit-etre-realise-avant-initiation-du-traitement-en-raison-du-risque-de-reactivation-de-l-hepatite-B-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.

- Cho anaphylactique
- Œdème cérébral
- Hémorragie du corps vitré
- Péricardite, tamponnade
- Hématome sous-dural
- Thrombose, embolie
- Insuffisance respiratoire aiguë, pneumopathie interstitielle
- Iléus/occlusion intestinale, perforation gastro-intestinale, diverticule gastrique
- Erythrodysesthésie palmo-plantaire, kératose lichénoïde, nécrolyse épidermique toxique DRESS syndrome
- Nécrose avasculaire/nécrose de la hanche, retard de croissance chez l'enfant
- Pseudoporphyrie

▮ Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Données de vente GERS (ville et hôpital) en France entre juillet 2017 et juin 2018 :

Spécialités	Nombre de boîtes vendues en ville	Nombre d'UCD dispensées à l'hôpital
GLIVEC 100 mg (B/60 comprimés)	18 051	22 140
GLIVEC 400 mg (B/30 comprimés)	35 655	14 550

04.4 Stratégie thérapeutique

Les nouvelles données acquises de la science sur les pathologies et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission en date du 25/11/2015, la place de GLIVEC dans les stratégies thérapeutiques n'a pas été modifiée.

Leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positive (LMC Ph+)^{9,10,11,12}

Le traitement de la LMC Ph+ en phase chronique, accélérée ou blastique repose essentiellement sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

En France, pour les patients adultes en phase chronique, seuls l'imatinib (GLIVEC) et le nilotinib (TASIGNA) sont utilisables en 1^{ère} ligne. Le traitement de 2^{ème} ligne repose généralement sur un ITK de seconde génération, nilotinib (si pas utilisé en 1^{ère} ligne) ou dasatinib (SPRYCEL) selon le profil de tolérance et le statut mutationnel du patient. L'imatinib peut aussi être utilisé en cas d'intolérance au nilotinib en 1^{ère} ligne. Le ponatinib (ICLUSIG) et le bosutinib (BOSULIF) doivent être envisagés chez les patients prétraités pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés. A noter que le ponatinib est le seul ITK à pouvoir être utilisé en cas de mutation T315I. Enfin, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques doit être envisagée à partir de la 2^{ème} ligne pour les patients à haut risque ou présentant une mutation T315I ainsi qu'en 3^{ème} ligne ou plus en cas d'échec ou d'intolérance à au moins deux ITK.

⁹ NCCN. Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2018.

¹⁰ Baccarani M *et al.* European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-84.

¹¹ Hochhaus A *et al.* Chronic myeloid leukaemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017. 28 Suppl 4 :41-51

¹² De la Fuente J. *et al.* Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML). Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *British Journal of Haematology* 2014;167:33-47.

Lors des phases avancées (accélérée ou blastique), seul l'imatinib possède une AMM pour les patients nouvellement diagnostiqués n'ayant jamais reçu d'ITK. Le traitement des patients prétraités repose sur les ITK n'ayant pas été utilisés auparavant. L'allogreffe de cellules souches doit être envisagée dès que possible en cas de réponse optimale (une chimiothérapie d'induction pouvant être utilisée pour contrôler la maladie dans cette optique).

Chez l'enfant, seul l'imatinib est recommandé en 1^{ère} ligne. En cas de non réponse ou de réponse sous optimale à l'imatinib, les recommandations proposent d'instaurer un traitement par ITK 2G. A ce jour, seul le nilotinib (TASIGNA) est pris en charge après échec de l'imatinib. En raison de l'efficacité des ITK, le recours en phase chronique à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le seul traitement curatif de la LMC, a été relégué à certaines situations (en présence d'une mutation T315I, après échec d'au moins 2 ITK, ou en cas de réponse optimale à un ITK 2G et en présence d'un donneur compatible).

Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+)^{13,14}

Le traitement de la LAL Ph+ comprend une chimiothérapie en trois phases (induction, consolidation, entretien) et une prophylaxie neuroméningée, associées à un inhibiteur de tyrosine kinase au cours des différentes phases de traitement. L'imatinib (GLIVEC) est l'inhibiteur de tyrosine kinase de choix chez les adultes et les enfants dans cette indication. Le dasatinib (SPRYCEL) représente une alternative chez les patients résistants ou intolérants à l'imatinib. En cas de mutation T315I, de résistance ou d'intolérance au dasatinib, le ponatinib peut être utilisé. En fonction des situations et des comorbidités, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée chez les patients présentant une réponse complète après induction et ayant un donneur HLA compatible.

Syndromes myélodysplasiques (SMD) et myéloprolifératifs (SMP)

Depuis la dernière évaluation par la Commission, la stratégie thérapeutique des SMD/SMP (leucémie myélomonocytaire chronique, leucémie myéloïde chronique atypique, leucémie myélomonocytaire chronique juvénile, avec des formes SMD/SMP indéterminées) associés à des réarrangements du gène du PDGFR n'a pas été modifiée. L'imatinib (GLIVEC) est un traitement de première intention dans cette indication lorsqu'une allogreffe ne peut être réalisée.

Syndrome hyperéosinophilique (SHE) et leucémie chronique à éosinophiles (LCE)

Depuis la dernière évaluation par la Commission, la stratégie thérapeutique du SHE et de la LCE associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR α n'a pas été modifiée. En l'absence d'hyperéosinophilie importante et de désordre organique, un suivi rapproché du patient est l'attitude généralement admise. La détermination du statut FIP1L1-PDGFR α est 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. Une évaluation à l'issue d'un mois de traitement est nécessaire afin de juger de la poursuite de la thérapeutique par imatinib.

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)¹⁵

La résection chirurgicale complète en monobloc de la tumeur est le seul traitement potentiellement curatif des GIST.

Pour les GIST Kit (CD117) positives localisées et résécables, l'objectif est de ne laisser aucune cellule tumorale (résection R0). Un traitement néo-adjuvant par imatinib pendant 3 ans peut être envisagé pour les GIST à haut-risque de rechute sauf en cas de mutations non sensibles.

Concernant les GIST localisées non résécables, le traitement à mettre en place est un traitement par imatinib pendant 6 à 12 mois en cas de mutation sensible. Une résection chirurgicale secondaire est à discuter (R0/R1).

¹³ Hoelzer D *et al.* on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016; 27 Suppl 5: 69–82.

¹⁴ NCCN. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2018

¹⁵ Casali P.G. *et al.* on behalf of the ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 0 Suppl 0: 1-11.

En cas de tumeur Kit (CD117) positives avancées ou métastatiques, l'imatinib est le traitement de référence de première ligne. Le dosage à utiliser dépendra du type de mutation ou de la réponse au traitement. L'exérèse de la tumeur pourra être discutée en cas de complications ou de progression localisée. En cas de progression non localisée, le sunitinib et le regorafenib doivent être envisagés sur avis d'experts.

Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP)¹⁶

Le traitement de référence du DFSP est chirurgical et a pour objectif l'excision complète de la tumeur. Le traitement des récurrences peut également être chirurgical. Toutefois, la taille de la tumeur, sa localisation ainsi que l'issue fonctionnelle ou esthétique peuvent limiter son indication. En cas de tumeur non résecable, métastatique ou après échec de la chirurgie, l'imatinib (GLIVEC) est le seul traitement médicamenteux à disposer d'une AMM.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 25 novembre 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Leucémie myéloïde chronique à chromosome Philadelphie positive (LMC Ph+)

- ▶ La LMC est une pathologie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ GLIVEC est un traitement spécifique de la LMC Ph+ à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de GLIVEC est important dans cette indication.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et une alternative non médicamenteuse, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ GLIVEC est un traitement de première ligne ou plus.

Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+)

- ▶ La LAL est une pathologie grave, qui engage le pronostic vital.
- ▶ GLIVEC est un traitement spécifique de la LAL Ph+ à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de GLIVEC est important dans cette indication.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses et une alternative non médicamenteuse, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ GLIVEC est un traitement de première ligne, utilisé en association au cours de différentes phases de traitement.

Syndromes myélodysplasiques (SMD) et syndromes myéloprolifératifs (SMP)

- ▶ Les SMD et SMP sont des pathologies graves, qui engagent le pronostic vital.
- ▶ GLIVEC est un traitement spécifique des SMD/SMP associés à des réarrangements du gène du PDGFR à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de GLIVEC est important dans cette indication.
- ▶ Il existe une alternative non médicamenteuse, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ GLIVEC est un traitement de première ligne, lorsqu'une allogreffe ne peut être réalisée.

Syndrome hyperéosinophilique (SHE) et leucémie chronique à éosinophiles (LCE)

- ▶ Le SHE et la LCE sont des pathologies graves qui engagent le pronostic vital.
- ▶ GLIVEC est un traitement spécifique des SHE/LCE associés à un réarrangement du FIP1L1-PDGFR α à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de GLIVEC est important dans cette indication.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

¹⁶ NCCN. Dermatofibrosarcoma Protuberans. Version 1.2017

▶ GLIVEC est un traitement de première intention dans cette indication.

Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)

▶ Les GIST sont des pathologies graves qui engagent le pronostic vital.

▶ GLIVEC est un traitement spécifique des GIST kit (CD 117) positives à visée curative ou préventive selon les situations.

▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de GLIVEC est important dans cette indication.

▶ Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses.

▶ GLIVEC est un traitement de première ligne ou plus dans cette indication.

Dermatofibrosarcome protuberans (DFSP)

▶ Les DFSP sont des pathologies graves pouvant engager le pronostic vital.

▶ GLIVEC est un traitement des DFSP à visée curative.

▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de GLIVEC est important dans cette indication.

▶ Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses.

▶ GLIVEC est un traitement de première ligne ou plus dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GLIVEC reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.