

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

GLIVEC (imatinib), inhibiteur de tyrosine kinase

Progrès thérapeutique majeur dans le traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+)

L'essentiel

- ▶ GLIVEC a désormais l'AMM dans le traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+), nouvellement diagnostiquée, en association avec la chimiothérapie.
- ▶ En association à la chimiothérapie, il représente un progrès thérapeutique majeur en termes de survie sans événement et de survie globale à 4 ans dans cette indication.

Indications préexistantes

- GLIVEC a l'AMM dans de nombreuses autres indications :
 - traitement des patients adultes et enfants atteints de **leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive** (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention.
 - traitement 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.
 - traitement des patients adultes atteints de **leucémie aiguë lymphoïde chromosome Philadelphie positive** (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association avec la chimiothérapie.
 - traitement des patients adultes atteints de LAL Ph+ réfractaire ou en rechute en monothérapie.
 - traitement des patients adultes atteints de **syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs** (SMD/SMP) **associés à des réarrangements du gène du PDGFR** (platelet-derived growth factor receptor).
 - 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 .
 - traitement des patients adultes atteints de **tumeurs stromales gastro-intestinales** (GIST - gastrointestinal stromal tumours) malignes Kit (CD 117) positives non résécables et/ou métastatiques.
 - traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive.
 - 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.
- Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement des LAL, ajusté aux facteurs de risque de chaque patient et éventuellement associé à des soins de support, comprend :
 - Un traitement d'induction, dont l'objectif est d'obtenir une rémission complète cytologique avec une maladie résiduelle faible. Cette chimiothérapie comporte généralement la vincristine, la L-asparaginase et éventuellement une anthracycline telle que la daunorubicine, associées à un corticoïde.
 - Un traitement post-induction aussi appelé consolidation/intensification qui comporte selon les protocoles la 6-mercaptopurine, le cyclophosphamide, la cytarabine, l'étoposide, une anthracycline.
 - Un traitement d'entretien comportant 6-mercaptopurine et méthotrexateUne prophylaxie neuro-méningée et/ou l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peuvent être envisagées selon les cas.

Il est recommandé d'ajouter un inhibiteur de tyrosine kinase au cours des différentes phases de traitement chez les patients jeunes (15-39 ans).

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

GLIVEC en association à la chimiothérapie (induction, consolidation et entretien) est le traitement de choix des enfants atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée.

Données cliniques

- L'évaluation de l'efficacité de GLIVEC dans le traitement de la LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée en pédiatrie a été réalisée à partir d'une étude comparative versus cohorte historique ayant inclus 93 patients atteints de LAL Ph+. Dans le groupe des 50 patients LAL Ph+ traités par GLIVEC en association à la chimiothérapie (réinduction, intensification et entretien), la survie sans événement à 4 ans a été de 69,6 % versus 31,6 % dans le groupe témoin historique traité par chimiothérapie seule (HR=0,28 ; IC95%[0,16 ; 0,49] ; p<0,0001) et la survie globale, 4 ans après l'inclusion, a été de 83,6 % versus 44,8 % dans le groupe témoin historique (HR=0,23 ; IC95%[0,11 ; 0,49] ; p<0,0001).
- Les données de tolérance chez l'enfant atteint de LAL Ph+ sont limitées ; les effets indésirables rapportés dans cette population ont été comparables à ceux observés chez l'adulte atteint de LAL Ph+. Il existe cependant une interrogation pédiatrique sur le risque de retard de croissance staturo-pondéral.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par GLIVEC est important.
- GLIVEC apporte une amélioration du service médical rendu** majeure (ASMR I) dans la stratégie de traitement des enfants atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée, en association avec la chimiothérapie.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 28 mai 2014 (CT-13248) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** 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 collectivité.

** 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 »