



## Imatinib et traitement de deuxième ligne de la leucémie myéloïde chronique : quels sont les effets à long terme ?

Le dossier d'évaluation clinique initial de l'imatinib, en traitement de la leucémie myéloïde chronique, comptait trois essais non comparatifs : un en deuxième ligne en phase chronique, un en phase d'accélération, un en crise blastique terminale (1). En 2002, lors de l'examen de ce dossier, nous avons conclu provisoirement, en raison du recul limité dans les essais cliniques : éventuellement utile « par rapport à l'association interféron alfa 2 (Introna°, Roféron-A°) + cytarabine (Aracytine°), l'imatinib (Glivec°), encore peu évalué, constitue une alternative prometteuse, sur des critères intermédiaires et en termes d'effets indésirables. Il reste à confirmer son intérêt en termes de survie » (1). De son côté, en juin 2002, la Commission de la transparence a demandé à examiner les données actualisées un an plus tard (1).

Depuis lors, nous avons procédé à un suivi documentaire et nous avons interrogé à plusieurs reprises la firme Novartis Pharma pour savoir si un suivi plus prolongé des essais permettait de mieux évaluer la survie. Voici les résultats au 9 septembre 2003.

**Essai en phase chronique.** L'essai non comparatif en phase chronique a inclus 532 malades n'ayant pas supporté un traitement par interféron alfa ou en échec d'emblée, ou en rechute après ce traitement (1). Les inclusions ont été effectuées entre décembre 1999 et mai 2000. Après une durée de suivi médiane de 18 mois, 95 % des malades étaient en vie et 89 % n'avaient pas progressé vers la phase d'accélération ou la crise blastique (1). En mai 2003, la durée minimale de suivi des malades de cet essai était de 3 ans. Cependant, la firme ne nous a communiqué aucune donnée portant au-delà de 18 mois (a)(2). *Dommage.*

Dans un document du National Institute for Clinical Excellence (NICE) britannique, daté août 2003, on lit que la survie à 24 mois est de 92 % (b)(3).

**Essai en phase d'accélération.** L'essai non comparatif en phase d'accélération a inclus 235 malades traités par imatinib. Les inclusions ont été effectuées entre août 1999 et mars 2000. Les résultats disponibles en décembre 2001 faisaient état d'une durée médiane de survie sous imatinib de 13,5 mois (4). Il n'était pas démontré qu'elle était supérieure à celle d'autres traitements. La durée minimale de suivi dans cet essai a été de 3 ans en mars 2003. Des données actualisées au 31 juillet 2002 ont été présentées à un congrès. Elles ne figurent pas dans le résumé publié et la firme Novartis Pharma ne nous les a pas communiquées (5). *Dommage.*

Selon le document du NICE d'août 2003, le taux de survie à 36 mois est de 66 % seulement (sous 600 mg d'imatinib par jour ; sans précision concernant le groupe 400 mg par jour) (3).

**Essai en crise blastique.** L'essai non comparatif en crise blastique a inclus 260 malades, dont 165 n'avaient auparavant reçu aucun traitement pour leur leucémie myéloïde, que ce soit en phase chronique ou en phase d'accélération (1). Les inclusions ont été effectuées entre août 1999 et juin 2000. Les résultats disponibles en décembre 2001 montraient une durée médiane de survie de 6,9 mois, semble-t-il un peu plus longue que celle observée avec d'autres traitements (4). La durée médiane de suivi dans cet essai

a été de 3 ans au 31 janvier 2003. Des données actualisées au 31 juillet 2002 ont été présentées à un congrès. Elles ne figurent pas dans le résumé publié, et la firme Novartis Pharma ne nous les a pas communiquées (6). *Dommage.*

Selon le document du NICE d'août 2003, à 36 mois, 8 % seulement des patients étaient encore sous imatinib (3).

Dans son avis de juillet 2003, la Commission de la transparence française a estimé que « les données disponibles ne permettent pas de situer la place de l'imatinib (Glivec) dans le traitement des phases accélérée et blastique de la L.M.C. » (7).

**Pourquoi tant d'opacité ?** La mise à disposition au compte-gouttes des données récentes concernant les résultats à long terme des premiers essais de l'imatinib en traitement de la leucémie myéloïde chronique laisse planer un doute.

Ces données sont-elles finalement moins favorables en termes d'efficacité que les données initiales ? Un phénomène d'échappement est-il apparu ? De nouveaux effets indésirables graves sont-ils apparus ?

Soignants et malades ont droit à une information complète. Les résultats initiaux étaient prometteurs. Faut-il continuer à prescrire l'imatinib dans cette situation, ou est-ce devenu inutile, imprudent, voire dangereux ?

Il leur faut des réponses précises. La firme et les autorités concernées doivent les rendre aisément accessibles, claires et détaillées.

La revue Prescrire

a- L'European Public Assessment Report (EPAR) publié par l'Agence européenne du médicament a été "actualisé" le 24 mars 2003. Mais les données les plus récentes dans ce document datent du 31 janvier 2001 (réf. 8).

b- Le NICE a notamment pour mission d'émettre des recommandations de bonnes pratiques et des évaluations comparatives des diverses thérapeutiques (réf. 9).

1- Prescrire Rédaction "imatinib-Glivec". Dans la leucémie myéloïde chronique : nécessite une évaluation plus approfondie *Rev Prescr* 2002 ; **22** (234) : 812-816.

2- Kantarjian H et coll. "Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia" *N Engl J Med* 2002 ; **346** (9) : 645-652.

3- National Institute for Clinical Excellence "Final Appraisal Determination - Imatinib for chronic myeloid leukemia" Août 2003. Site internet <http://www.nice.org.uk> consulté le 2 septembre 2003 (sortie papier disponible : 26 pages).

4- The European Agency for the Evaluation of Medicinal products - Committee for Proprietary Medicinal products - European Public Assessment Report "Glivec" London 3 December 2001 : 101 pages.

5- Talpaz M et coll. "Imatinib (STI 571, Gleevec) achieves prolonged survival in patients with accelerated phase Ph+chronic myeloid leukemia (CML-AP) : Up to 36 months follow-up of a phase II study" 44<sup>th</sup> annual meeting of the American Society of Hematology ; abstr. 611 : 1 page.

6- Sawyers CL et coll. "Imatinib (Gleevec, STI 571) in patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis (CML-BC) : up to 36 months follow-up of a phase II study" 44<sup>th</sup> Annual meeting of the American Society of Hematology ; abstr. 612 : 1 page.

7- Commission de la transparence "Avis de la Commission - Glivec" 16 juillet 2003 : 8 pages.

8- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Committee for Proprietary Medicinal Products - European Public Assessment Report (EPAR) "Glivec. Revision 2" 24 March 2003 : 129 pages.

9- Prescrire Rédaction "NICE. National Institute for Clinical Excellence" *Rev Prescr* 2002 ; **22** (231) : 626-628.