

Médicament émergent

MÉSULATE D'IMATINIB (GLEEVEC^{MC})



**Dénomination
générique
(commerciale) :** Mésulate d'imatinib (Gleevec^{MC})

Fabricant : Novartis Pharmaceuticals

Indication : Le traitement des patients atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) en crise blastique, en phase d'évolution aiguë ou en phase chronique suite à l'échec d'un traitement par interféron alpha.

État actuel : Le 10 mai 2001, la FDA a approuvé l'utilisation aux États-Unis de Gleevec^{MC}, ou STI-571. Au Canada, le médicament est présentement à l'étude. On estime que le produit pourrait être lancé sur le marché canadien en 2002.

Description : La LMC est une hémopathie maligne qui touche habituellement des patients d'âge moyen. L'affection peut toutefois se présenter chez des patients plus jeunes. On compte annuellement autour de un à deux cas de LMC pour 100 000 patients, la LMC représentant 15 % des leucémies dont souffrent les adultes.

Au chapitre des manifestations pathologiques, l'apparition de la LMC est consécutive à une aberration de la transduction de signal de la tyrosine kinase. Ce problème est attribuable au chromosome de Philadelphie (Ph), un chromosome 22 raccourci. La translocation des chromosomes 9 et 22 crée un gène de fusion à activité tyrosine kinase appelé Bcr-Abl. Le mésulate d'imatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase qui cible le gène de fusion Bcr-Abl et inhibe de la sorte la transduction de signal erronée qui cause la prolifération cellulaire incorrecte.

L'imatinib administré par voie orale est bien absorbé : la concentration maximale est atteinte dans les deux à quatre heures et la biodisponibilité orale s'établit approximativement à 98 %. L'imatinib est métabolisé dans le foie, et la demi-vie d'élimination apparente du médicament mère et des dérivés de N-desméthyl se produit respectivement à 19 et à 40 heures. On administre généralement 400 mg d'imatinib par jour aux patients en phase chronique ou 600 mg par jour aux patients en phase d'évolution aiguë ou en crise blastique. Pour certains patients, la quantité administrée peut être augmentée à 800 mg par jour, en deux doses fractionnées. Il est possible qu'il faille ajuster la posologie pour les patients atteints de neutropénie grave ou de thrombocytopénie.

Traitements existants : Le traitement est adapté au stade ou à la phase de l'hémopathie. Il est possible de parvenir à une guérison clinique à l'aide de l'allogreffe de moelle osseuse (AMO), mais cette intervention est irréalisable chez un grand nombre des patients atteints. Au cours de la phase chronique de la LMC, le traitement fait souvent appel à de l'hydroxycarbamide (Hydrea[®], Squibb) ou à du busulfan (Myléran[®], GlaxoSmithKline), des médicaments qui visent à contrôler la thrombocytose et la leucocytose. Des modificateurs de la réaction biologique, comme le traitement par interféron alpha (Intron A[®], Schering; Roferon[®]-A, Roche) administré avec ou sans cytarabine (Cytosar[®], Pharmacia & Upjohn, produits génériques), sont également utilisés.



MÉSYLATE D'IMATINIB (GLEEVEC^{MC})

Il existe moins de choix de traitement pour les patients en phase d'évolution aiguë, un précurseur de la crise blastique. La chimiothérapie de rattrapage est utilisée pour réduire autant que possible la charge cellulaire avant l'AMO ou pour provoquer une réaction transitoire propre à prolonger la vie du patient et à le soulager. On tente normalement d'utiliser certains des médicaments d'usage dans le traitement de la leucémie aiguë, suivant l'immunophénotype des blastes. Ces traitements comprennent la cytarabine (Cytosar[®], Pharmacia & Upjohn, produits génériques) et la thioguanine (Lanvis[®], GlaxoSmithKline), ou encore des médicaments expérimentaux.

Coût : Aux États-Unis, le coût d'un traitement d'un mois reposant sur l'administration de 400 mg par jour s'établit à environ 2 400 \$.

Données probantes : On a trouvé, dans sa totalité ou en partie, de l'information publiée au sujet des résultats des études cliniques dans la monographie du produit, dans des extraits de réunions scientifiques et à l'aide de systèmes électroniques d'indexage. Il existe des données publiées et des travaux en cours qui analysent l'efficacité de l'imatinib dans le traitement de la LMC, des tumeurs du tractus gastro-intestinal ou des tumeurs du poumon, de la prostate et du cerveau.

Les résultats tirés de trois études internationales non randomisées et ouvertes auxquelles ont pris part des patients atteints d'une LMC avec Ph+ sont décrits dans la monographie du produit des É.-U. Les patients (n=532) présentaient une LMC en phase chronique avancée et avaient reçu précédemment un traitement par interféron (durée médiane de 14 mois). On a d'abord administré l'imatinib à une dose de départ de 400 mg par jour, qui passait au besoin à 600 mg. Les participants étaient décrits suivant la présence d'une résistance hématologique, d'une résistance cytogénétique ou de l'incapacité de tolérer le traitement par interféron. Au total, on a recruté 235 patients de 22 à 86 ans en phase d'évolution aiguë. Une minorité d'entre eux (n=77) ont reçu quotidiennement 400 mg, et les autres (n=158) ont reçu quotidiennement 600 mg. Les patients qui étaient en crise myéloblastique (blastose à 30 % ou atteinte extramédullaire, à l'exclusion de la rate et du foie) ont reçu soit 400 mg (n=37) ou 600 mg (n=223) par jour. Les résultats primaires comprenaient le type et le taux de réaction hématologique, tel qu'établis par les examens de la moelle osseuse.

En ce qui concerne les participants qui étaient en phase chronique, une réaction hématologique était manifeste chez 88 % des participants, tandis qu'une réaction cytogénétique complète (0 % de métaphase Ph+) était manifeste chez 30 % des patients. Cette réaction cytogénétique a été observée chez plus de 90 % des patients dans les quatre à six semaines suivant le début du traitement.

Vingt-huit pour cent des patients en phase d'évolution aiguë présentaient une réaction hématologique complète : on n'observait aucun signe de leucémie chez 11 % d'entre eux, et 24 % se sont retrouvés en phase chronique. Une réaction cytogénétique importante a été constatée chez 21 % des patients. Ceux qui ont reçu le traitement à plus forte dose étaient plus susceptibles de présenter une réaction cytogénétique importante (24 % par rapport à 16 %).

Dans l'ensemble, 4 %, 3 % et 19 % des patients en crise blastique présentaient respectivement une réaction hématologique complète, aucun signe de leucémie ou un retour



MÉSULATE D'IMATINIB (GLEEVEC^{MC})

en phase chronique. Cinq pour cent des patients ont connu une réaction cytogénétique importante qui a été confirmée chez 1 % d'entre eux dans le cadre d'un deuxième examen de la moelle osseuse réalisé au moins un mois après la première évaluation.

Chez les patients atteints d'une LMC en phase chronique, les événements indésirables les plus fréquents comprenaient la nausée, la céphalée, le vomissement, les crampes musculaires, la diarrhée et la fatigue, et des effets indésirables de niveau 3 ou 4 ont été observés chez 2 à 3 % des patients. Au total, 2 % des patients ont cessé de suivre le traitement à cause du profil des effets indésirables. Il est difficile d'interpréter la réaction à long terme en se fondant sur ces données : la durée médiane de la réaction hématologique était d'un mois, mais le suivi n'était pas suffisant pour quantifier la véritable durée des réactions hématologique et cytogénétique. On estime que la durée médiane de la réaction hématologique chez les personnes en crise blastique serait de six mois, tandis qu'elle serait légèrement supérieure à six mois chez les personnes en phase d'évolution aiguë.

Des études préliminaires portant sur le traitement des tumeurs du tractus gastro-intestinal ont été réalisées. La raison d'être de ces études tient au fait que certains patients atteints de tumeurs du tractus gastro-intestinal surexpriment le gène c-kit, une autre cible de l'imatinib. Des patients (n=148) âgés de 18 à 83 ans qui présentaient un sarcome non résecable ou métastatique du tractus gastro-intestinal ont été recrutés pour une étude de phase II. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir tous les jours pendant 24 mois 400 mg ou 600 mg d'imatinib. Il était possible de commencer à administrer 600 mg aux patients qui recevaient la plus faible dose si on constatait une progression du cancer. Des 86 participants auprès de qui on pouvait évaluer une réaction (p. ex., ceux qui ont reçu un traitement de 3 mois), il a été dit au sujet de 85 % des patients qu'on avait réussi à exercer un certain contrôle tumoral, de 59 % des patients qu'ils présentaient une réaction partielle, et de 26 % des patients que leur affection était stable. Vingt et un pour cent des patients ont subi les effets d'une toxicité grave ou susceptible de mettre la vie en péril (aucun décès) ; le saignement gastro-intestinal, l'hépatotoxicité, la neutropénie, l'œdème et l'infection étaient les effets indésirables de niveau de gravité 3 ou 4 qu'on a observés le plus souvent. Le chercheur a déclaré que des patients qui ont répondu au traitement, aucun ne présentait de progression après un suivi médian de 4,5 mois. Au moment de la parution, les données au sujet de l'avantage quant à la survie et de la durée de la réaction n'étaient pas disponibles.

Effets indésirables : Selon les études cliniques, la nausée (55 à 68 %), le vomissement (28 à 49 %), l'œdème (52 à 68 %) et les crampes musculaires (25 à 46 %) sont les effets indésirables qui ont été le plus souvent signalés. La présence d'œdème pourrait impliquer qu'on rajuste la dose, qu'on recourt à des diurétiques ou à d'autres mesures de soutien. Chez certains patients, les effets reliés à la présence de liquide et leurs complications (p. ex., insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, épanchement pleural) peuvent être graves ou menacer la vie. On a observé des signes d'hémotoxicité, notamment la neutropénie et la thrombocytopénie, et ces complications sont plus fréquentes chez les patients en phase d'évolution aiguë ou en crise blastique. Des changements des enzymes hépatiques ont été constatés dans des études cliniques (1,1 à 3,5 %), y compris des élévations de transaminase et de bilirubine. L'utilisation de l'imatinib s'accompagne d'une possibilité d'interactions médicamenteuses : l'isoenzyme CYP3A4 est la principale voie métabolique et les autres isoenzymes jouent un



MÉSULATE D'IMATINIB (GLEEVEC^{MC})

rôle mineur (p. ex., les CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19). Il s'agit d'un puissant inhibiteur compétitif des CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4/5.

Conclusion : On estime que l'avènement de l'imatinib constitue un progrès dans le traitement de la LMC, permettant d'appliquer un traitement ciblé contre l'activité irrégulière de la tyrosine kinase. Quoiqu'elles ne soient pas publiées dans leur totalité, les données préliminaires disponibles semblent prometteuses. En outre, les données relatives au sarcome du tractus gastro-intestinal, une affection rare assortie d'un pronostic médiocre, sont fort intéressantes. Le médicament constituerait une voie thérapeutique bienvenue pour les patients qui présentent les mutations génétiques auxquelles s'attaque l'imatinib. Il faut toutefois émettre des réserves puisque les données disponibles ne traitent que d'une utilisation à courte échéance, et que la durée de la réaction ou l'avantage quant à la survie demeurent inconnus. On ne sait pas si la réaction persiste après l'interruption du traitement, ou si au contraire il faut une utilisation continue pour en garantir l'efficacité. De plus, le médicament entraîne des effets indésirables dont certains sont graves, et on ne sait pas quels effets inattendus pourraient découler d'une utilisation à longue échéance.

Des études en cours analysent le recours à l'imatinib, y compris une étude internationale de phase III réalisée auprès de patients atteints de tumeurs du tractus gastro-intestinal, et des études de phase II qui se penchent sur l'utilisation de l'imatinib pour le traitement du cancer du poumon à petites cellules, du cancer de la prostate et du gliome. Un examen plus minutieux de l'ensemble des données publiées tirées des résumés d'études, des résultats des études en cours et des commentaires issus de l'expérience professionnelle permettra d'établir une définition plus claire du rôle de ce médicament.

Références : Anon. Gleevec (STI-571) for chronic myeloid leukemia. *Med Let Drug Ther* 2001;43(1106):49-50.
GleevecTM Prescribing Information. Internet Site: www.gleevec.com Accessed July 13th, 2001.
Pharmacist's Letter. FDA approves Gleevec for leukemia treatment. 2000 June. Detail Number: 170611.
Fausel CA, Murry DJ. Hematologic malignancies. In: American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy Self-Assessment Program*. Module 10 3rd ed. ACCP. Kansas City, MO. 2000. P. 978-123.
ASTA Medica Oncology. *Selected Schedules of Therapy for Malignant Tumors*. 9th Update. p. 75-6.
Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1330-40.
Soni S. STI 571 strengthens its standing in CML. *Inphama*. Adis International Ltd. 2001;1273:7-8.
Innes C. STI 571 active in patients with rare GI cancer. *Adis International Ltd*. 2001;1291:7-8.

Le contenu du présent bulletin est à jour au mois de juillet 2001.
Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

ISSN 1496-9521 (enligne)