

SORTIE DE LA RÉSERVE HOSPITALIÈRE - 2004

MYLÉRAN®
busulfanPH/PRS
SP
T≤+25°C

Commercialisation en ville : août 2006

Disponible auprès des grossistes répartiteurs

Liste I

Remboursement SS : 100 %

Présentation	Prix	Code CIP
MYLÉRAN® 2 mg, comprimé pelliculé, flacon de 25	14,93 €	369 231.7

SMR Important dans la préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques et dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC)

ASMR De niveau II (important) en terme de réduction des effets indésirables chez l'enfant et de niveau V (absence d'amélioration) chez l'adulte par rapport à l'irradiation corporelle dans la préparation à la transplantation médullaire

Intérêt en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements dans la LMC

La leucémie myéloïde chronique est une affection maligne du sang qui peut passer inaperçue de nombreuses années. Ce syndrome myéloprolifératif atteint majoritairement les patients entre 30 et 50 ans. La maladie comporte trois phases : une phase chronique, une phase d'accélération et une phase de leucémie aiguë. La phase chronique débute insidieusement (amaigrissement, fatigue). La découverte est donc le plus souvent fortuite, à l'hémogramme qui montre une hyperleucocytose majeure. La phase d'accélération et la phase de leucémie aiguë ont une expression clinique similaire : fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes et splénomégalie.

Le **busulfan (Myleran®)** est un agent alkylant dont la fixation à l'ADN pourrait jouer un rôle dans son mode d'action. Cependant, la raison de l'effet sélectif du busulfan sur la granulocytopoïèse n'est pas complètement connue.

Le **busulfan (Myleran®)** est indiqué dans le traitement de la LMC en cas de résistance ou de contre indication aux autres traitements et pour la préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques.

1. Conditions de prescription et de dispensation

■ Mentions réglementaires

- Prescription hospitalière (PH)
- Prescription réservée aux spécialistes (PRS) en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière (SP) pendant le traitement : La numération de la formule sanguine doit être étroitement contrôlée (au moins une fois par semaine en induction, puis régulièrement ensuite)
- Vérifier la qualification du prescripteur (médecin hospitalier, spécialité)
- Reporter sur l'ordonnancier le nom de l'établissement et du prescripteur, ainsi que la spécialité de ce dernier

■ Contre-indications

- Antécédent d'hypersensibilité au busulfan
- Résistance antérieure de la maladie au busulfan
- Association avec la phénytoïne à visée prophylactique
- Association avec le vaccin contre la fièvre jaune

- Excipient à effet notoire : Lactose

■ Interactions médicamenteuses

Associations contre-indiquées

- Phénytoïne : Risque de majoration de la neurotoxicité par augmentation du métabolisme hépatique du cytotoxique par la phénytoïne. En cas de traitement antérieur à la chimiothérapie, cette association nécessite seulement des précautions d'emploi
- Vaccin contre la fièvre jaune : Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle

Associations déconseillées

- Vaccins vivants atténués : Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle
- Itraconazole : Réduction de la clairance du busulfan de 20 %. Interrompre alors le traitement par itraconazole pendant 4 jours

Associations à prendre en compte

- Ciclosporine, tacrolimus : Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération

■ Grossesse et allaitement

- **Contraception** : Comme lors de tout traitement cytotoxique, mettre en place une contraception efficace si l'un des partenaires est traité par busulfan (potentiellement tératogène dans l'espèce humaine)
- **Grossesse** : Le busulfan est déconseillé surtout au premier trimestre (retard intra-utérin possible en cas d'exposition pendant le troisième trimestre)
- **Allaitement** : Déconseillé

■ Précautions d'emploi

- **Patients atteints d'une LMC** : Avant traitement par busulfan, bien s'hydrater et prendre de l'allopurinol pour corriger les troubles hyperuricémie et/ou d'hyperuricosurie
- **Chez les malades traités à fortes doses de busulfan** : Prévenir systématiquement l'apparition de convulsions par un traitement par benzodiazépine
- **En cas d'apparition d'une toxicité pulmonaire** (dyspnée, toux non productive persistante) : Interrompre le traitement
- **Radiothérapie** : Ne pas associer ou faire succéder de façon trop rapprochée la prise de busulfan à une radiothérapie
- Avant d'entreprendre le traitement antileucémique : Informer le patient qu'il doit mettre en œuvre les mesures appropriées pour contrôler toute infection systémique

■ En pratique

- Le busulfan peut être remis dans un emballage ordinaire

2. Conseils au patient

■ Posologie et plan de prise

LMC

Traitement d'induction

- Chez l'adulte, la posologie est de 0,06 mg/kg/jour avec une dose initiale maximale de 4 mg/jour
- Le traitement est maintenu 12 à 20 semaines jusqu'à ce que le taux de leucocytes soit compris entre 15 et 25.10⁹/l puis il peut être interrompu
- La dose peut être augmentée si la réponse obtenue au bout de trois semaines de traitement reste insuffisante

Traitement d'entretien

- La rémission de la leucémie peut se maintenir pendant de longues périodes sans que la reprise du traitement soit nécessaire. Des cures de busulfan sont ré-instaurées lorsque le nombre de leucocytes atteint 50.10⁹/l ou lorsque les symptômes réapparaissent
- Le traitement d'entretien peut être donné en continu, surtout quand les périodes de rémission, en l'absence de traitement, sont courtes. La dose quotidienne de busulfan varie alors de 0,5 à 2 mg avec pour objectif de maintenir le taux de leucocytes entre 10 et 15.10⁹/l. Dans certains cas cette posologie peut encore être réduite
- La posologie d'entretien peut aussi être administrée selon un mode séquentiel (quelques jours par semaine)
- De plus faible doses de busulfan doivent être utilisées en cas d'associations à d'autres agents cytotoxiques

Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques

Chez l'adulte

- La posologie usuelle est de 1mg/kg toutes les 6 heures pendant 4 jours (soit une dose totale de 16 mg/kg)

Chez l'enfant de moins de 30 kg

- La posologie usuelle est de 480 mg/m² en 16 prises de 30 mg/m² soit une prise toutes les 6 heures pendant 4 jours

■ Modalités d'administration

- Dans la LMC, la dose quotidienne initiale peut être administrée par voie orale en une seule prise. Cependant, pour limiter les effets digestifs, le traitement peut être réparti en plusieurs prises
- Ne pas broyer, croquer ou effriter les comprimés
- Éviter toute manipulation prolongée du busulfan
- Rappeler la nécessité de boire beaucoup

■ Observance

- Sensibiliser le patient à la nécessité de :
 - prendre un grand nombre de comprimés dans le cas de la préparation à la transplantation
 - prendre régulièrement son traitement au long cours dans le cas du traitement de la LMC
- En cas d'oubli d'une prise, contacter le médecin

■ Conservation

- $T \leq +25^{\circ}\text{C}$

■ Suivi thérapeutique

- **Suivi étroit de la numération de la formule sanguine (NFS)** : NFS au moins une fois par semaine durant la phase d'induction et toutes les quatre semaines en entretien afin que le patient ne soit pas exposé à une myélosuppression sévère ou à une aplasie médullaire
- **LMC** : Prévenir l'hyperuricémie et/ou hyperuricosurie par une hydratation suffisante et un traitement par allopurinol
- **Traitements à fortes doses** : Prévenir les convulsions par benzodiazépine
- Patients traités par des anticoagulants oraux : Prévoir une augmentation de la fréquence des contrôles de l'INR

■ Effets indésirables

Liste complète – voir RCP

Effets hématologiques

- Insuffisance médullaire dose-dépendante qui se manifeste par une thrombopénie, une leucopénie, une anémie, et aux plus fortes doses une agranulocytose

Effets cutanées

- Hyperpigmentation (cou, thorax, mamelons, plis abdominaux et palmaires)

Effets sur la reproduction

- Chez les jeunes filles et les pré-adolescentes : À doses élevées de busulfan, insuffisance ovarienne sévère et persistante empêchant la puberté
- Chez la femme adulte : Insuffisance ovarienne avec aménorrhée et symptômes ménopausiques
- Chez l'homme : Stérilité, azoospermie et atrophie testiculaire

Effets oculaires

- Altérations du cristallin et possibilité de cataracte

Effets Gastro-intestinaux

- Nausées, vomissements et diarrhées rarement signalés aux doses conventionnelles, atténués en répartissant le traitement en plusieurs prises

Autres

- Convulsions à fortes doses

■ Protection du patient et de son environnement

- Se laver les mains avant et après utilisation

■ Gestion des déchets

- Conformément à la circulaire de la DHOS du 13/02/06, les déchets ne doivent en aucun cas être déposés aux ordures ménagères
- Les médicaments non utilisés (MNU) sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine pour destruction selon le circuit défini en vigueur

3. Caractéristiques du médicament

■ Médicaments à même visée thérapeutique

Ces médicaments peuvent être utilisés dans des protocoles de traitement, seuls ou en association. Ils sont reportés dans les tableau ci-après.

Traitement de la LMC

► Formes orales :

Principe actif	Produit	Forme, dosage et prestations
Dasatinib	Sprycel®	Comprimés pelliculés à 20, 50 et 70 mg
Hydroxycarbamide ou Hydroxyurée	Hydréa®	Gélules à 500 mg
Imatinib	Glivec®	Comprimés pelliculés à 100 et 400 mg
Mercaptopurine	Purinéthol®	Comprimés sécables à 50 mg

► Formes injectables :

Principe actif	Produit	Forme, dosage et prestations
Interféron alfa-2 a	Roféron-A®	Solution injectable SC, IM à 3 M UI/0,5 ml ; 4,5 M UI/0,5 ml ; 6 M UI/0,5 ml ; 9 M UI/0,5 ml : seringues préremplies de 0,5 ml + aiguilles
Interféron alfa-2 b	Intron-A®	Solution injectable SC ou pour perfusion IV à 10 M UI/1 ml ; 18 M UI/3 ml, flacon Solution injectable SC à 18 M UI/1,2 ml ; 30 M UI/1,2 ml ; 60 M UI/1,2 ml, cartouche en stylo multidosage

■ Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques

► Aucun médicament à même visée thérapeutique

■ Place dans la stratégie thérapeutique

► Le busulfan est un traitement à visée palliative dans la LMC.

En raison de l'existence d'alternative thérapeutique (interféron, imatinib, greffe de moelle osseuse allogénique), le busulfan a une place très restreinte dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. Il conserve néanmoins un intérêt comme traitement de recours, notamment chez le sujet âgé et dans les échecs ou intolérances aux autres traitements

► Le busulfan est un traitement préparatoire à une greffe conventionnelle des cellules souches hématopoïétiques. Il s'agit d'un traitement de première intention pour lequel il existe des alternatives :

- le busulfan forme injectable, alternative mieux tolérée que la forme orale malgré un recul encore limité
- l'irradiation corporelle totale

■ Population cible

LMC

► En France, le taux d'incidence de la leucémie myéloïde chronique (LMC) est d'environ 1 nouveau cas pour 100 000 habitants par an, soit environ 600 nouveaux cas chaque année

► Absence de données permettant d'estimer la proportion de patients susceptibles d'être traités en seconde intention

Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques

► Autogreffes

- de l'ordre d'au plus 3 200 dont 2 800 en hématologie. Cependant, selon les experts, le busulfan n'est pratiquement plus utilisé dans le conditionnement des greffes

► Allogreffes

- de l'ordre de 710 par an dont environ 640 en pathologie hématologique

Au total, le nombre de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par busulfan en préparation de la transplantation de cellules hématopoïétiques est de l'ordre de 3 500.

4. Abréviations

ASMR	Amélioration du service médical rendu : correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »
IM	Intramusculaire
INR	Rapport normalisé international
IV	Intraveineuse
LMC	Leucémie myéloïde chronique
MNU	Médicament non utilisé
NFS	Numération de la formule sanguine
PH	Prescription hospitalière
PRS	Prescription réservée aux spécialistes
SC	Sous cutanée
SMR	Service médical rendu : correspond à l'intérêt clinique d'un médicament en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité
SP	Surveillance particulière
T	Température de conservation

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr>

Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr

Laboratoire GlaxoSmithKline

Tél : 01 39 17 84 44