

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 novembre 2012

CHLORAMINOPHENE 2 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 336 990 6 2)

Laboratoire TECHNI-PHARMA

| | |
|----------------------------|---|
| DCI | chlorambucil |
| Code ATC (année) | L01AA02 (Antinéoplasiques – agents alkylants) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indication(s) concernée(s) | <ul style="list-style-type: none">- Leucémie lymphoïde chronique- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens- Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire.- Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM (procédure) | Date initiale (procédure nationale) : 5 juin 1956, validée le 4 décembre 1997. |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |

| | | |
|----------------|--|--|
| Classement ATC | 2012 L L01 L01A L01AA L01AA02 | Agents antinéoplasiques et immunostimulants Antinéoplasiques Agents alkylants Moutardes à l'azote Chlorambucil |
|----------------|--|--|

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30 avril 2006 (JO du 15 juin 2007).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Leucémie lymphoïde chronique
- Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens
- Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire.
- Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

► Avis du 18 octobre 2006 (renouvellement d'inscription)

« Le service médical rendu par cette spécialité reste **important** dans les indications de l'AMM ».

► Avis du 5 janvier 2011 (évaluation du niveau d'ASMR dans la leucémie lymphoïde chronique)

« CHLORAMINOPHENE apporte une ASMR modérée (niveau III) en termes de tolérance dans la stratégie de prise en charge en première intention de la leucémie lymphoïde chronique dans une population restreinte constituée de patients âgés de plus de 65 ans et/ou atteints de comorbidités rendant difficile ou impossible l'emploi de la fludarabine seule ou en combinaison ».

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté les données de deux études cliniques^{1,2} ayant évalué l'efficacité du CHLORAMINOPHENE dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Ces données ont déjà été prises en compte par la Commission de la Transparence dans son avis du 5 janvier 2011³ et ne seront donc pas détaillées dans cet avis.

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée d'efficacité dans les autres indications de l'AMM.

05.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 4 décembre 2002 au 31 août 2010).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification de RCP n'est survenue.

05.3 Données de prescription

Selon les données de prescription IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2012), CHLORAMINOPHENE 2 mg a fait l'objet de 17 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

05.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5,6,7,8}.

¹ Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. German CLL Study Group (GCLLSG). First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009 Oct 15 ; 114(16):3382-91.

² Catovsky D, Richards S, Matutes E, et Al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370:230-239.

³ Avis d'évaluation du niveau ASMR dans la leucémie lymphoïde chronique.

⁴ Eichenauer D. A. et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi55–vi58, 2011

⁵ Société française d'Hématologie. Référentiel 2009.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 18 octobre 2006 et du 5 janvier 2011 n'ont pas à être modifiées.

06.1 Service Médical Rendu :

Leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique (stades B et C de Binet), caractérisée par la prolifération et l'accumulation d'un clone malin de lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes, engage le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Il s'agit d'un traitement de première intention ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;
Le service médical rendu de CHLORAMINOPHENE reste important dans cette indication.

Lymphomes hodgkiniens

Les lymphomes de Hodgkin peuvent engager le pronostic vital sans traitement efficace ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Le chlorambucil conserve une place dans le traitement des lymphomes hodgkiniens chez les patients en rechutes multiples ;
Il existe des alternatives thérapeutiques ;
Le service médical rendu de CHLORAMINOPHENE reste important dans cette indication.

Lymphomes non hodgkiniens

Les lymphomes non hodgkiniens en fonction du grade et du stade peuvent engager le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Le chlorambucil conserve une place dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens, en particulier dans certains lymphomes indolents dont les lymphomes folliculaires ;
Il existe des alternatives thérapeutiques ;
Le service médical rendu de CHLORAMINOPHENE reste important dans cette indication.

Glomérulonéphrite chronique primitive à glomérules optiquement normaux avec syndrome néphrotique soit corticodépendant (seuil > 1 mg/kg de prednisone), soit corticoréfractaire.

Les syndromes néphrotiques idiopathiques corticodépendants et corticorésistants peuvent évoluer vers une insuffisance rénale chronique et ainsi engager le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Il existe des alternatives thérapeutiques ;

⁶ HAS, INca. Guide médecin, ALD 30. Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. Mars 2012.

⁷ Mercadal L. Glomérulopathie extramembraneuse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-036-D-10, 2011.

⁸ HAS. Guide Médecin, ALD19. Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. Avril 2008.

Cette spécialité est un traitement de deuxième intention ;
Le service médical rendu de CHLORAMINOPHENE reste important dans cette indication.

Glomérulonéphrite chronique primitive extramembraneuse avec syndrome néphrotique

Les glomérulonéphrites primitives extramembraneuses avec syndrome néphrotique peuvent évoluer vers une insuffisance rénale chronique et ainsi engager le pronostic vital ;

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment la ciclosporine et le cyclophosphamide ;

Le chlorambucil, en association aux corticoïdes (protocole de Ponticelli), reste un traitement de première intention chez les patients à risque important d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (syndromes néphrotiques sévères et prolongés ou formes avec dégradation rapide de la fonction rénale) ;

Le service médical rendu de CHLORAMINOPHENE reste important dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CHLORAMINOPHENE reste important dans les indications de l'AMM.

06.2 Recommandations :

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 : 100 %**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.