



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

15 mars 2006

**MYLERAN 2 mg, comprimé pelliculé**  
**1 flacon en verre brun de 25 comprimés**  
**Code CIP: 369 231-7**

**Laboratoire GLAXOSMITHKLINE**

busulfan

Date de l'AMM : 05 décembre 1997

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (sortie de réserve hospitalière)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

busulfan

### 1.2. Indications

MYLERAN est indiqué :

- dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements et
- pour la préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques.

### 1.3. Posologie

#### Leucémie myéloïde chronique

- Chez l'adulte

#### Traitement d'induction

La posologie est de 0,06 mg/kg/jour avec une dose initiale maximale de 4 mg/jour, qui peut être administrée en une seule prise.

La réponse au traitement par MYLERAN varie d'un sujet à l'autre. Dans certains cas, l'effet myélotoxique peut être sévère.

La numération-formule sanguine doit être étroitement surveillée : au moins une fois par semaine pendant la phase d'induction.

Une augmentation de la posologie peut être envisagée, seulement si la réponse obtenue après 3 semaines de traitement reste insuffisante.

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que le taux de leucocytes totaux soit compris entre 15 et 25.10<sup>9</sup>/l (généralement après 12 à 20 semaines de traitement).

Le traitement peut alors être interrompu, le taux de leucocytes totaux pouvant continuer à chuter encore pendant les 2 semaines suivantes.

Si le traitement est poursuivi après la chute du taux de leucocytes totaux ou si l'on continue à traiter des patients dont le taux de plaquettes est inférieur à 100.10<sup>9</sup>/l, il existe un risque réel d'aplasie médullaire prolongée voire irréversible.

#### 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 MYLERAN sont ré-instaurées lorsque le nombre de leucocytes atteint 50.10<sup>9</sup>/l ou lorsque les symptômes réapparaissent.

Un traitement d'entretien peut être donné en continu, surtout quand la durée des périodes de rémission, en l'absence de traitement, est courte. La posologie usuelle pendant la phase d'entretien est de 0,5 à 2 mg par jour mais dans certains cas, cette posologie peut encore être réduite.

L'objectif est de maintenir le taux de leucocytes entre 10 et 15.10<sup>9</sup>/l. Le contrôle de la numération formule sanguine est à effectuer au moins toutes les 4 semaines.

La posologie d'entretien peut aussi être administrée de façon séquentielle (quelques jours par semaine).

De plus faibles doses de MYLERAN doivent être utilisées en cas d'associations à d'autres agents cytotoxiques.

- Chez l'enfant

La leucémie myéloïde chronique est rare à cet âge.

MYLERAN peut être utilisé pour traiter les formes avec chromosome Philadelphie positif. Les formes avec chromosome Philadelphie négatif répondent peu au traitement.

Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques

- Chez l'adulte

La posologie usuelle est de 1 mg/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/m<sup>2</sup> en 16 prises de 30 mg/m<sup>2</sup>.

<b>2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION</b>
---

Avis de la commission 3 juin du 1998

La place du busulfan dans le traitement de la LMC en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements et pour la préparation à la transplantation médullaire est notable.

Dans la préparation à la transplantation médullaire, MYLERAN apporte une amélioration du service médical rendu importante chez l'enfant, de niveau II, en terme de réduction des effets indésirables et n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu chez l'adulte par rapport à l'irradiation corporelle totale.

MYLERAN est utile dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique en cas de résistance ou de contre-indication aux autres traitements.

### 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

#### 3.1. Classement ATC (2005)

L	: Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	: Antinéoplasiques
L01A	: Agents alkylants
L01AB	: Alkylsulfonates
L01AB01	: busulfan

#### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

##### 3.2.1. Médicaments de comparaison

##### Traitement de la leucémie myéloïde chronique

Néant

##### Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques

Busulfan – BULSIVEX solution à diluer pour perfusion

#### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

##### Traitement de la leucémie myéloïde chronique

##### Voie orale :

hydroxycarbamide ou hydroxyurée – HYDREA 500 mg gélule  
mercaptopurine - PURINETHOL 50mg  
imatinib – GLIVEC 100 mg gélule

##### Voie parentérale :

##### - Interférons alfa :

- interféron alfa-2a - ROFERON-A
- interféron alfa-2b - INTRONA (en monothérapie ou en association avec la cytarabine - ARACYTINE)

##### Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques

Néant

## **4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS**

### Données d'efficacité

Aucune nouvelle donnée clinique comparative n'a été versée par la firme par rapport à celles déjà évaluées par la Commission lors de la demande d'inscription aux collectivités en 1998

### Données de tolérance

La commission de la transparence prend note que des modifications du RCP visant à inclure la survenue des leucémies secondaires et le syndrome de pneumonie idiopathique rapportés lors de l'utilisation de fortes doses de busulfan (données internationales de GSK et analyse de la littérature) sont en cours.

## **5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **5.1. Service médical rendu**

#### LMC

La LMC engage le pronostic vital ;

L'efficacité de MYLERAN dans la LMC a été démontrée. Cette efficacité est inférieure à celle de l'interféron et de l'hydroxyurée.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Il s'agit d'un traitement à visée palliative.

Il existe des alternatives thérapeutiques (interféron, imatinib, greffe de moelle osseuse allogénique).

En raison de l'existence de ces alternatives, MYLERAN a une place très restreinte dans la prise en charge de la LMC. Il conserve toutefois un intérêt comme traitement de recours notamment chez le sujet âgé et dans les échecs ou intolérances aux traitements actuels.

Le service médical rendu par MYLERAN est important.

#### Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques

Les affections relevant d'une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques engagent le pronostic vital ;

Il s'agit d'un traitement préparatoire (conditionnement) à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

Il existe des alternatives médicamenteuses (BUSILVEX et irradiation corporelle totale) ;

Le service médical rendu par MYLERAN est important.

### **5.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans l'indication «préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques», MYLERAN conserve l'apport thérapeutique important reconnu par la Commission de la Transparence le 3 juin 1998.

MYLERAN conserve son intérêt dans le traitement de la LMC en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements.

### 5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### LMC

Les traitements de la LMC sont à visée palliative, sauf la greffe de moelle osseuse. Celle-ci ne peut être envisagée que pour certains patients (sujets jeunes, donneurs HLA compatibles). Elle est par ailleurs grevée d'une mortalité initiale de l'ordre de 20% à 40%.

L'objectif du traitement médicamenteux est de retarder le passage de la phase chronique à la phase accélérée, puis à la phase blastique (durée médiane de survie à ce stade de l'ordre de 3 à 6 mois).

La démonstration de l'effet synergique de l'interféron alpha et la cytarabine par le groupe LMC en France a représenté, jusqu'à l'introduction de l'imatinib (GLIVEC), le traitement standard hors greffe.

Actuellement, l'imatinib représente le traitement de première intention chez la grande majorité des patients. En cas résistance ou de non réponse à l'augmentation des doses de l'imatinib, une association avec la cytarabine, l'interféron alpha est proposée, en attendant de déterminer la possibilité de réaliser une allogreffe.

En phase blastique, les chimiothérapies standards associent la vincristine à la prédnisone ou utilise l'imatinib depuis sa mise sur le marché.

#### **Place du busulfan**

Selon la FNCLCC, l'apparition de nouveaux traitements actifs dans la LMC (interféron, greffe de moelle, imatinib) font que le busulfan n'est plus guère utilisé.

Toutefois, selon les experts, le busulfan reste utile dans les cas d'échecs ou d'intolérance aux autres traitements.

#### Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques

Avant la greffe de moelle, le conditionnement vise à détruire les cellules souches hématopoïétiques du receveur et, en cas de greffe allogénique, à éliminer les cellules du système immunitaire.

Le conditionnement fait appel à l'association cyclophosphamide forte dose + irradiation corporelle totale, ou à une chimiothérapie à doses élevées notamment par cyclophosphamide et busulfan.

La forme injectable du busulfan (BUSILVEX®) représente un mode d'administration qui semble mieux toléré que la voie orale, malgré le recul encore limité.

### 5.4. Population cible

#### LMC

En France, le taux d'incidence de la L.M.C est d'environ 1 nouveau cas pour 100 000 habitants/an (estimation de la FNCLCC), soit environ 600 nouveaux cas chaque

La population cible est estimée à partir des données et hypothèses suivantes : année<sup>1</sup>.

- Le chromosome Philadelphie, anomalie cytogénétique sur laquelle repose essentiellement le diagnostic de la LMC, est présent chez environ 90% à 95% des patients atteints de cette maladie<sup>2</sup>.
- 5% des patients sont éligibles pour une greffe de moelle osseuse<sup>3</sup>

Sur ces bases, lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention, le nombre de patients diagnostiqués à tout stade

<sup>1</sup> Rousselot et al. Mise au point sur la leucémie myéloïde chronique. Med Ther 2000; 6 : 129-14.

<sup>2</sup> Sawyers cl. Chronic myeloid leukemia. N Engl J 1999;340 (17) : 1330-40.

<sup>3</sup> Turhan A. Leucémie myéloïde chronique : actualités biologiques et thérapeutiques. Bull Cancer 2005 ;92 (1) : 75-82.

de la LMC chromosome Philadelphie (bcr-abl) positive (Ph+) est de l'ordre de 540 patients.

Compte tenu de l'absence de données permettant d'estimer la proportion de patients susceptibles d'être traités en deuxième intention par MYLERAN (intolérance ou échecs aux autres traitements), il n'est pas possible de d'affiner la population cible de MYLERAN.

#### Préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques

La population cible de MYLERAN est définie par les patients susceptibles de recevoir allo- ou autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Cette population peut être estimée à partir des données de l'établissement français des greffes (rapport d'activité 2004).

#### Autogreffes

Environ 3 176 autogreffes de cellules souches hématopoïétiques avec un traitement myéloablatif (comportant ou non du busulfan) ont été réalisées en 2004. Les hémopathies malignes ont représenté 86,4% des indications d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

En conséquence, le nombre de patients susceptibles d'être traités par MYLERAN dans le cadre d'une autogreffe serait 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 autogreffes.

#### Allogreffes

Environ 982 allogreffes ont été réalisées en 2004 dont 90% ont concerné les hémopathies malignes.

La proportion d'allogreffes réalisées avec un conditionnement n'est pas connue.

Sachant qu'en 2001, un conditionnement myéloablatif avait été utilisé dans 72,4%<sup>4</sup> des cas et en faisant l'hypothèse que ce chiffre peut être extrapolé aux données disponibles en 2004, le nombre de patients susceptibles d'être traités par MYLERAN dans le cadre d'une allogreffe serait chaque année de l'ordre de 710 dont environ 640 en pathologie hématologique.

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

### **5.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

---

<sup>4</sup> EFG, rapport d'activité 2001

5.5.1. Conditionnement :

**LMC :**

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

**Préparation à la transplantation**

La commission de la transparence regrette qu'un dosage adapté à la préparation à la transplantation médullaire n'ait été mis à la disposition des prescripteurs ce qui aurait permis d'éviter chez l'adulte, et à un moindre degré chez l'enfant la prise d'un très grand nombre de comprimés (de l'ordre de 140 comprimés par jour ou 35 comprimés toutes les 6 heures pendant 4 jours chez l'adulte)

5.5.2. Taux de remboursement : 100%