



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 décembre 2016

busulfan

MYLERAN 2 mg, comprimé pelliculé

1 flacon en verre brun de 25 comprimés (CIP : 34009 369 231 7 1)

Laboratoire HAC PHARMA

Code ATC	L01AB01 (Antinéoplasique et immunomodulateur)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<ul style="list-style-type: none">• 05/12/1997 : procédure nationale• 21/12/2010 : changement du titulaire de l'AMM du laboratoire GLAXOSMITHKLINE à ASPEN EUROPE• 16/01/2012 : changement d'exploitant de l'AMM de GENOPHARM à H.A.C. Pharma• 30/05/2013 : changement du titulaire de l'AMM du laboratoire ASPEN EUROPE à ASPEN PHARMA TRADING LIMITED
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie, hématologie et oncologie médicale. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01A Agents alkylants L01AB Alkylsulfonates L01AB01 Busulfan

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité MYLERAN 2 mg, comprimé, réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 11 août 2006 (arrêté du 27 juillet 2006 publié au JO du 11 août 2006) puis pour une nouvelle durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 11 août 2011.

Dans son avis d'inscription du 15 mars 2006, la Commission a considéré que le SMR de MYLERAN était important dans les deux indications.

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'inscription de MYLERAN uniquement dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique avec un SMR important.

Il ne sollicite pas son renouvellement d'inscription dans la préparation à la transplantation des cellules souches hématopoïétiques « compte tenu de l'intérêt de la prise en charge par une formulation injectable de busulfan disponible sur le marché ».

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR/PBRER couvrant la période du 1^{er} décembre 2005 au 8 juillet 2013).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées en date du 18 avril 2008 afin d'inclure la survenue de leucémies secondaires et le syndrome de pneumonie idiopathique (rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications »).

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2016), MYLERAN n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Leucémie myéloïde chronique (LMC)

Les données acquises de la science dans la LMC en 2ème ligne et plus ont été prises en compte^{1,2,3}.

Le traitement de deuxième ligne de la LMC en phase chronique, accélérée ou blastique repose sur les inhibiteurs de tyrosine kinase : imatinib (GLIVEC), dasatinib (SPRYCEL) ou nilotinib (TASIGNA). En troisième ligne et plus, en cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements, le bosutinib (BOSULIF), la cytarabine (ARACYTINE), hydroxycarbamide (HYDREA) et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (chez les patients éligibles) peuvent être envisagés.

De ce fait, et en accord avec les recommandations en vigueur, MYLERAN n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

4.4.2 Préparation à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Le conditionnement a pour objectif d'assurer une immunosuppression du receveur suffisante pour permettre à la fois la prise de greffe et prévenir le rejet du greffon. Il doit aussi, à un degré variable, détruire les cellules tumorales. Le conditionnement est donc à la fois immunosuppresseur et myélotoxique.

¹ Baccarani M et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012;23:72–77.

² NCCN guidelines for treatment of cancer by site. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 2016.

³ Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 Jun 26.

Le conditionnement myéloablatif fait appel à divers protocoles de chimiothérapie pouvant comporter des agents alkylants ou antimétabolites (cyclophosphamide, busulfan IV, melphalan, thiotépa, cytarabine), et pouvant être associés à une irradiation corporelle totale (en cas d'hémopathies malignes notamment).

Le conditionnement à intensité réduite repose sur l'utilisation d'immunosuppresseurs puissants et notamment de la fludarabine avec une association variable avec d'autres immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytaire, mycophénolate mofétil), et de faibles doses de chimiothérapie (cyclophosphamide, busulfan IV, aracytine) ou de faibles doses d'irradiation corporelle totale.

La forme orale du busulfan (MYLERAN), qui est associée à une variation individuelle importante des taux plasmatiques, n'est plus utilisé ni dans les protocoles de conditionnement myeloablatif et ni dans les protocoles à intensité réduite. En effet, le développement et l'administration par voie intraveineuse (IV) de busulfan a diminué la variabilité des concentrations plasmatiques par rapport à une dose fixe par voie orale et permet la réduction de la toxicité (maladie hépatique veino-occlusive notamment) et de la mortalité à 100 jours ^{4, 5}.

⁴ Edward A et al. Comparison of outcomes of allogeneic transplantation for CML with cyclophosphamide in combination with intravenous busulfan, oral busulfan or TBI. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:552-8.

⁵ Andersson BS, Kashyap A, Gian V et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. Biol Blood Marrow Transplant. 2002; 8 : 145-54.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15 mars 2006 doivent être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Leucémie myéloïde chronique (LMC)

- ▮ La LMC est une maladie qui engage le pronostic vital.
- ▮ MYLERAN est un traitement à visée palliative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (inhibiteurs de la tyrosine kinases et notamment l'imatinib) et non médicamenteuses (greffe de cellules souches).
- ▮ MYLERAN n'a plus de place dans la prise en charge de la LMC.

5.1.2 Préparation à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

- ▮ Les maladies relevant d'une greffe conventionnelle de CSH engagent le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement préparatoire (conditionnement) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant. MYLERAN est associée à une variation individuelle importante des taux plasmatiques et une toxicité plus élevée (maladie veino-occlusive notamment) par rapport à la forme IV (BUSILVEX).
- ▮ MYLERAN n'a plus de place dans la préparation à la transplantation de CSH. La forme IV de busulfan (BUSILVEX) est largement utilisée en raison de l'absence de variations des taux plasmatiques intra-individuelles et interindividuelles et d'une meilleure tolérance que la forme orale.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (busulfan IV notamment) et non médicamenteuses (irradiation corporelle totale).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MYLERAN 2 mg, comprimé, est insuffisant pour justifier le maintien de la prise en charge par la solidarité nationale dans l'ensemble des indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement de la LMC et dans la préparation à la transplantation de CSH.

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités