

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

8 janvier 2014

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 2 octobre 2013  
a fait l'objet d'une audition le 8 janvier 2014*

**XALUPRINE 20 mg/ml, suspension orale**

B/1 flacon (CIP : 34009 224 574 0 6)

Laboratoire LUCANE PHARMA

DCI	mercaptopurine
Code ATC (2013)	L01BB02 (analogues de la purine)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« Xaluprine est indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les adultes, les adolescents et les enfants. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Le service médical rendu par XALUPRINE est important dans l'indication de l'AMM.</b>
<b>ASMR</b>	<b>XALUPRINE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la mercaptopurine en comprimé dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant (population pédiatrique). Chez les l'adulte et l'adolescent, XALUPRINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à la mercaptopurine en comprimé dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Le traitement par la mercaptopurine suspension orale (XALUPRINE) s'inscrit principalement dans le cadre du traitement d'entretien de la leucémie aiguë lymphoblastique dans la population pédiatrique.</b>

## 1 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 2 mars 2012
Conditions de prescription et de délivrance / Statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament orphelin
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01B antimétabolites L01BB analogues de la purine L01BB02 mercaptopurine

## 2 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité XALUPRINE 20 mg/ml, suspension orale, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

La mercaptopurine a été distribuée en tant que « préparation spéciale » au Royaume Uni depuis 10 ans. Les « préparations spéciales » sont fabriquées à l'attention de patients individualisés sous autorisation spéciale. Environ 65 000 unités ont été distribuées à près de 300 hôpitaux au Royaume Uni et en Irlande pendant 9 ans. Il est ainsi estimé que plus de 2 500 enfants ont été traités avec la formulation suspension orale de mercaptopurine.

## 3 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Xaluprine est indiqué dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les adultes, les adolescents et les enfants. »

## 4 POSOLOGIE

« Le traitement par Xaluprine doit être supervisé par un médecin ou un autre professionnel de santé expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de LAL.

Posologie

La posologie est régie par une surveillance étroite de l'hématotoxicité et doit être ajustée soigneusement pour répondre aux besoins individuels du patient conformément au protocole de traitement utilisé. Selon la phase du traitement, les doses de départ ou finales varient en général entre 25 et 75 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle (SC) par jour, mais doivent être plus faibles chez les patients présentant une activité de l'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT) réduite ou nulle (voir rubrique du RCP). »

## 5 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

La présente demande concerne un médicament dont le principe actif mercaptopurine est depuis longtemps utilisé dans le traitement curatif de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) uniquement sous forme de comprimés (date du visa : 19/07/1954) ce qui rend difficile l'ajustement de la dose chez les enfants plus jeunes. La formulation actuelle en suspension orale permet une utilisation adaptée à la population pédiatrique.

## 6 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 6.1 Médicaments

Le comparateur de XALUPRINE est l'autre forme galénique de la mercaptopurine disponible sous forme de comprimé dosé à 50 mg (PURINETHOL).

#### ► Conclusion

**Il n'y a pas de comparateur pertinent de XALUPRINE dans cette indication.**

## 7 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

---

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Plusieurs pays de l'UE dont l'Allemagne, le Danemark, l'Italie, la Suède et la Norvège	Oui	Population de l'AMM
Australie	Dépôt en cours	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
USA	Evaluation en cours	Leucémie Aiguë Lymphoblastique

## 8 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

La 6-mercaptopurine est utilisée pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) dans l'Union européenne depuis de nombreuses années sous la forme de comprimés à 50 mg (date du visa : 19/07/1954 et date de l'AMM validée : 10/12/1997).

Aucune étude d'efficacité et de tolérance n'est disponible avec la nouvelle formulation en suspension orale de la mercaptopurine.

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de bioéquivalence qui a comparé la suspension orale et la forme comprimé de la mercaptopurine chez des volontaires adultes sains. Elle a montré que la suspension orale à 50 mg de XALUPRINE est par rapport à la forme comprimé de la mercaptopurine à 50 mg

- donne une aire sous la courbe (ASC) supérieure de 13% ce qui entre dans la limite de la bioéquivalence

- donne une concentration maximale (Cmax) supérieure de 39% (IC 90% 22% à 58%) malgré une variabilité inter-individuelle (coefficient de variation « CV » en %) plus faible (46% vs 69 %).

### 8.1 Efficacité

Aucune étude réalisée avec cette forme galénique de la mercaptopurine.

### 8.2 Tolérance & effets indésirables

Aucune étude réalisée avec cette forme galénique de la mercaptopurine

### 8.3 Résumé & discussion

La présente demande concerne un produit dont le principe actif, la mercaptopurine est depuis longtemps utilisé dans le traitement curatif de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) uniquement sous forme de comprimés.

Pour sa demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités, le laboratoire a fourni les résultats d'une étude de biodisponibilité, réalisée chez des volontaires adultes sains, qui a conclu à une bioéquivalence entre la suspension orale à 50 mg de XALUPRINE et le médicament de référence en comprimé à 50 mg.

Aucune étude d'efficacité et de tolérance n'est disponible avec cette nouvelle formulation galénique de la mercaptopurine.

Au total, cette formulation en suspension orale de la mercaptopurine, médicament dont l'AMM remonte à des décennies et jusque-là disponible uniquement sous forme comprimé permet une utilisation spécifiquement adaptée à la population pédiatrique.

## 9 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) se déroule en trois phases distinctes: une phase d'induction, une phase de consolidation et une phase d'entretien.

L'induction dont l'objectif est d'obtenir une rémission est réalisée par l'association de plusieurs médicaments tels que la vincristine et prednisone (ou dexaméthasone) ou daunorubicine et la L-asparaginase (ou PEG-L-asparaginase).

Cette phase nécessite un traitement additionnel appelé consolidation dont l'objectif est d'éradiquer notamment une maladie occulte au niveau du système nerveux central (par l'administration intrathécale de méthotrexate car la 6-mercaptopurine pénètre mal la barrière hémato-encéphalique; Zimm 1985). La consolidation fait appel à la mercaptopurine, le cyclophosphamide et la cytarabine. A l'issue de ces deux étapes un traitement d'entretien est entrepris ; il associe la mercaptopurine quotidienne au méthotrexate hebdomadaire, avec en alternance les médicaments utilisés lors du traitement d'induction.

Le traitement par la mercaptopurine suspension orale s'inscrit principalement dans le cadre du traitement d'entretien de la LAL dans la population pédiatrique.

## 10 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 10.1 Service Médical Rendu

- ▶ La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une pathologie grave, qui engage le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité est un traitement spécifique de la LAL à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de XALUPRINE est important.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▶ Il existe une alternative thérapeutique à XALUPRINE représentée par la forme galénique comprimé de la mercaptopurine, forme moins bien adaptée chez l'enfant.

#### ▶ Intérêt de santé publique :

La leucémie aiguë lymphoblastique est une pathologie grave, mettant en jeu le pronostic vital mais rare (maladie orpheline). Son fardeau peut être estimé comme faible.

La prise en charge des maladies rares est un besoin de santé publique, s'inscrivant dans le « Plan national Maladies rares 2010 – 2014 », tout comme le développement de médicaments adaptés aux enfants (cf. rapport de la Commission au Parlement européen et au Conseil : « De meilleurs médicaments pour les enfants – Du concept à la réalité » du 24.6.2013).

Au vu des données disponibles (de biodisponibilité seulement), l'impact supplémentaire de XALUPRINE sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients traités ne peut être quantifié. En l'absence de données, l'impact potentiel de XALUPRINE sur l'organisation des soins (forme galénique ne nécessitant pas de manipulations pour un usage pédiatrique) ne peut être quantifié.

La transposabilité des résultats à la pratique courante ne peut être garantie, notamment du fait de la population incluse dans l'essai de biodisponibilité (volontaires sains adultes).

XALUPRINE, de par sa forme galénique adaptée à la population pédiatrique, apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, XALUPRINE présente un intérêt de santé publique dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant. Cet intérêt est faible.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XALUPRINE est important dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

### 10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La formulation en suspension buvable de la mercaptopurine (XALUPRINE), médicament dont l'AMM remonte à des décennies et jusque-là disponible uniquement sous forme comprimé permet une utilisation spécialement adaptée à la population pédiatrique. De ce fait, la Commission considère que XALUPRINE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la mercaptopurine en comprimé dans la population pédiatrique.

Chez l'adulte et l'adolescent, XALUPRINE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la mercaptopurine en comprimé (ASMR V, inexistante).

## 10.3 Population cible

La population cible de XALUPRINE est principalement représentée par les enfants atteints de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). Le besoin thérapeutique chez l'adulte et l'adolescent étant couvert par la forme comprimé disponible depuis plusieurs décennies.

Le registre français de l'incidence des cancers pédiatriques en France 2000-2004 rapporte un total de 3 446 cancers hématologiques, et d'autre part 29% des 8 473 de l'ensemble des cancers pédiatriques (soit 2 457) est constitué par les leucémies (Lacour 2010). Parmi ces patients, on dénombre environ 450-470 nouveaux cas par an en France chez les moins de 15 ans (Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant; Lacour 2010. Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant Goubin A and Clavel J 2004, Installations nucléaires de base et leucémies de l'enfant; Rapport du groupe de travail pluraliste 2011).

En prenant en compte à la fois d'une survie à 5 ans des leucémies aiguës évaluée à 85% en 1997-2000 (Goubin A and Clavel J. 2004) et de la durée du traitement d'entretien par mercaptopurine de 2 à 3 ans, le maximum de patients (enfants) traités par XALUPRINE est évalué à 1 500 patients (population prévalente).

La population cible de XALUPRINE est estimée à 1 500 patients au maximum.

## 11 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de XALUPRINE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.**

► **Conditionnement** : il est adapté aux conditions de prescription.

► **Taux de remboursement proposé** : 100%