

AVIS DE LA COMMISSION

02 juin 2004

AMSALYO 75 mg, poudre pour solution pour perfusion
B/5

OTL PHARMA

amsacrine

Liste I
Réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 27 février 2004

Motif de la demande : inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

amsacrine

AMSALYO est une nouvelle formulation d'amsacrine sans solvant organique destinée à remplacer l'ancienne présentation (AMSIDINE inscrite aux collectivités) qui contenait un solvant de classe II (N,N diméthylacétamide) en quantité équivalente à 400 fois la dose journalière recommandée.

1.2. Originalité

Sans objet.

1.3. Indication

Traitement d'induction et d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques.

AMSALYO est principalement indiqué en cas de rechute ou d'échec aux traitements conventionnels.

1.4. Posologie

Cf RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : antinéoplasiques
L01XX : autres antinéoplasiques
L01XX01 amsacrine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Cytotoxiques, généralement administrés en association :

doxorubicine (ADRIBLASTINE)

daunorubicine (CERUBIDINE)

idarubicine (ZAVEDOS)

cytarabine (ARACYTINE)

mitoxantrone (NOVANTRONE)

vincristine (ONCOVIN)

mercaptopurine (PURINETHOL)

méthotrexate (METHOTREXATE) à forte dose et ses génériques

Ifosfamide (HOLOXAN)

cyclophosphamide (ENDOXAN)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande repose sur des données bibliographiques concernant l'amsacrine (AMSIDINE) déjà inscrite aux collectivités.

3.1.1 Données sur d'efficacité et de tolérance de l'AMSIDINE

Efficacité

Un total de plus de 5 000 patients (dont 1 100 enfants) ont été inclus dans 62 études de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques en phase d'induction et de consolidation.

Résultats:

- en phase d'induction, l'amsacrine administrée en monothérapie a induit un taux de rémission complète de 25 à 30% selon les études, chez les patients en rechute ou réfractaires aux autres traitements.
- en phase d'induction et en association à d'autres cytotoxiques, l'efficacité de l'amsacrine, n'a pas différencié selon le type de leucémie (lymphoblastiques et myéloblastiques) ni selon qu'il s'agissait de patients nouvellement diagnostiqués, en rechute ou réfractaire aux autres traitements.
- en traitement de consolidation, après une induction par d'autres agents, le taux de rémission sous amsacrine a été globalement moins important dans les formes résistantes ou en rechutes (de 40% à 50%) que dans les formes nouvellement diagnostiquées (de 70% à 80%).

Tolérance

Dans 5 études ayant évalué la tolérance d'amsacrine chez un total de 133 patients présentant une contre indication aux anthracyclines (atteints de pathologies cardiaques ou ayant déjà une dose cumulative importante d'anthracyclines), aucune complication cardiaque n'a été observée après traitement par amsacrine administré en monothérapie ou en association.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'amsidine ont été :

- stomatites,
- troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée)
- alopecie,
- complications de la myélosuppression (infection, hémorragie),

- quelques cas de fibrillation et de tachycardie supraventriculaires (ces cas faisaient suite à des doses élevées d'anthracyclines).
- thrombopénie, granulopénie.
- des manifestations neurologiques, notamment des crises d'épilepsie, ont été signalées, en particulier lorsque Amsidine était associée à la cytosine-arabinoside.

Conclusion

Chez les patients (adultes et enfants) atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques, l'amsacrine a induit un taux de rémission complète de 25 à 30% en monothérapie et de 59% à 61% en association à d'autres cytotoxiques.

En traitement de consolidation, l'efficacité de l'amsacrine a été globalement moins importante dans les formes résistantes ou en rechutes (taux de rémission compris entre 40% et 50%) que dans les formes nouvellement diagnostiquées (taux de rémission compris entre 70% et 80%).

3.1.2 Données sur l'efficacité et la tolérance d'AMSALYO

On ne dispose pas d'études avec la nouvelle formulation sans solvant organique d'amsacrine (AMSALYO).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques engagent le pronostic vital ;

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

Le rapport efficacité/ effets indésirables de cette spécialité est important ;

Cette spécialité est un médicament de seconde intention en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels ;

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité ;

Le service médical rendu par AMSALYO 75 mg, poudre pour solution pour perfusion est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

AMSALYO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à AMSIDINE.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)

Le traitement d'induction vise à obtenir une rémission complète. Il associe généralement une corticothérapie et un alcaloïde de la pervenche, souvent une anthracycline chez l'adulte et éventuellement l'asparaginase chez l'enfant.

Le traitement de consolidation est débuté dès l'obtention d'une rémission complète et les spécialités utilisées sont souvent différentes de celles administrées lors de l'induction.

Le traitement d'entretien associe généralement mercaptopurine, méthotrexate, traitement interrompu à intervalle variable pour des réinductions comportant habituellement des médicaments utilisés lors du traitement d'induction, principalement prednisone, vincristine et anthracycline.

La greffe de moelle allogénique est indiquée dans les formes à risque élevé de rechute ou après une première rechute.

Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)

Comme dans les LAL, le traitement comporte d'abord une chimiothérapie d'induction associant la cytosine arabinoside à une anthracycline.

Lorsqu'une rémission complète a été obtenue, l'attitude thérapeutique peut être une chimiothérapie d'entretien ou de consolidation ou bien une greffe de moelle. La chimiothérapie utilisée peut être de la cytarabine à forte dose ou des associations d'antimitotiques.

Dans le cadre du traitement d'induction et d'entretien des leucémies aiguës, l'amsacrine (AMSALYO) est principalement indiquée lorsque l'utilisation d'anthracyclines n'est pas appropriée (échec ou rechute).

4.4. Population cible

En 2000, l'incidence des leucémies aiguës a été de 2 590¹

Selon les données disponibles :

- 60% des leucémies seraient de forme lymphoblastique et 40% de forme myéloblastique (avis d'expert).
- le taux de rechute serait d'environ 20% chez les patients traités pour LAL et de 55 à 80% chez les patients traités pour LAM (X. Thomas, Bulletin du cancer 2002.- B. Varet ; Traité de médecine 2000).
-

Sur ces bases, la population cible d'AMSALYO serait donc de l'ordre de **880 à 1150** patients en rechute à une leucémie aiguë.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

¹ (Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 ; INVS).