

AVIS DE LA COMMISSION

19 janvier 2005

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par avis de réinscription du 18 janvier 2000 (J.O. du 26 janvier 2000)

VERCYTE 25 mg, comprimé
Boîte de 30 comprimés (CIP : 348 727 3)

Laboratoires ABBOTT FRANCE

Pipobroman

Liste I

Date de l'A.M.M. : 25 mai 1983
(procédure d'enregistrement nationale)

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Pipobroman

1.2. Indications

VERCYTE est indiqué pour le traitement de la polycythémie vraie (maladie de Vaquez).

1.3. Posologie

Traitement d'attaque

1 mg/kg/jour, soit 2 à 3 comprimés en prises fractionnées.

Si au bout d'un mois de traitement d'attaque à 1 mg/kg/jour, on n'obtient pas une réponse hématologique satisfaisante, on peut passer à des doses de 1,5 à 3 mg/kg/jour, sous couvert d'une surveillance hématologique stricte.

Traitement d'entretien

Celui-ci est habituellement entrepris lorsque l'hématocrite a été ramené à 50-55%. La dose quotidienne sera alors de 0,1 à 0,2 mg/kg.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : Antinéoplasiques
L01A : Agents alkylants
L01AX : Autres agents alkylants
L01AX02 : Pipobroman.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- L'hydroxurée (HYDREA), (indiqué dans le « traitement de la polyglobulie primitive »).
- Le phosphore 32 radioactif (préparation magistrale).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire expose les résultats d'une étude non comparative¹ de suivi de patients ayant une maladie de Vaquez et traités par pipobroman (VERCYTE) plusieurs années.

Des données de pharmacovigilance, colligées durant la période du 10 janvier 2001 au 10 mai 2004 sont aussi présentées.

3.1. Efficacité

Résultats de l'étude clinique

Cette étude avait pour objectif principal de déterminer le taux de réponse au pipobroman.

Le pipobroman a été prescrit à la posologie de 3 comprimés par jour en phase d'attaque de 2 à 4 semaines, puis de 2 comprimés par jour jusqu'à rémission complète.

Lorsque la numération plaquettaire l'a justifié, du busulfan a été prescrit pendant quelques semaines.

Les patients ont été inclus lors de deux périodes :

- 1968 - 1982 : 83 patients.
- 1983 - 1993 : 96 patients.

179 patients ont été inclus. Ils n'avaient pas été traités auparavant par pipobroman.

Le critère principal d'efficacité a été le taux de réponse au pipobroman, en termes de rémission complète. Un patient était considéré comme répondeur s'il présentait un hématokrite $\leq 48\%$ (pour les hommes) et $\leq 45\%$ (pour les femmes), un nombre de globules blancs ≤ 10 Giga/l et un nombre de thrombocytes ≤ 400 Giga/l.

Les critères secondaires d'évaluation ont été : la tolérance, la survenue de complications et la survie.

Résultats

Le traitement par pipobroman a été prescrit de manière continue chez 164 patients (92% des inclus).

Critère principal d'efficacité : le taux de répondeur observé a été de 93% (166/179). La médiane du temps au bout duquel la réponse au traitement (ou temps de réponse) a été observée a été de 2 mois.

¹ Seul un abstract de cette étude est disponible. Cf. Dossier de transparence.

Critères d'évaluation secondaires :

- les effets indésirables observés le plus fréquemment ont été des troubles digestifs (7,3%) lors de la phase d'attaque. Une macrocytose a été aussi notifiée chez 26 patients (16%). Une diminution de la dose du pipobroman a permis de les supprimer.
- l'incidence des complications thrombotiques a été de 15,8% à 10 ans.
- l'apparition d'une myélodysplasie a été observée chez 14 patients (8,5%) avec une incidence de 4,9% à 10 ans.
- l'évolution de la polycythémie vraie en leucémie aiguë a été observée chez 32 patients (19,5%). L'incidence a été de 14,4% à 10 ans.
- la survenue de tumeurs solides a été observée chez 21 patients (13%).

Note : la définition des données d'incidence n'est pas fournie par le laboratoire.

A la date du 30 novembre 2000 : 19 patients avaient été perdus de vue, 89 patients (50%) étaient décédés et 56 patients (31%) étaient toujours en vie.

Chez les 164 patients ayant reçu du pipobroman en 1^{ère} intention, la survie a été en moyenne de 16 ans [IC₉₅ : 13,8 ; 18,2]. Les principales causes de décès ont été les leucémies (29%), les thromboses vasculaires (21%) et les cancers (15%). La survie a été sensiblement allongée chez les patients âgés de moins de 60 ans au moment du diagnostic et chez ceux ayant un taux de leucocytes d'au moins 10 Giga/l.

3.2. Effets indésirables

3.2.1. Données de pharmacovigilance

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs, et une intolérance cutanée (rash). Les effets secondaires hématologiques qui peuvent survenir (thrombopénie, leucopénie, anémie) disparaissent en général après réduction des doses administrées. Une macrocytose, sans conséquence clinique peut aussi survenir.

VERCYTE est commercialisé en France depuis 1970. Durant la période du 10 janvier 2001 au 10 mai 2004, 23 notifications rapportant 66 événements indésirables ont été faits.

Ces données ne remettent pas en cause le profil de tolérance déjà connu du pipobroman.

3.2.2. Autres données

Dans une étude² observationnelle publiée récemment, 1 638 patients traités pour une polycythémie vraie ont été suivis pour évaluer notamment le surrisque de progression de la maladie vers un syndrome leucémique/myélodysplasique du fait de la prise d'un médicament cytoréducteur (notamment hydroxyurée et pipobroman).

En comparaison à des patients traités par saignées ou par interféron, l'exposition au phosphore 32, au busulphan et au pipobroman (utilisés seuls ou en association) a été associée à une augmentation de ce risque (OR 5,46 IC 95% : 1,84 à 16, 25, p = 0,0023) alors qu'il n'a pas été augmenté par l'hydroxyurée seule (OR 0,86 IC 95% : 0,26 à 2,88, p = 0,8021).

² Finazzi G et col. Acute leukemia in polycythemia vera. An analysis of 1 698 patient enrolled in a prospective observational study. Blood 2004 (Blood first Edition Paper. Prepublished online. December 7, 2004.

3.3. Conclusion

Une étude clinique, non comparative, a confirmé l'efficacité du pipobroman (VERCYTE) dans la prise en charge des patients ayant une polycythémie vraie. Le médicament a été bien toléré.

Toutefois, aucune comparaison de l'efficacité et de la tolérance du pipobroman à celles de l'hydroxyurée³ n'a été présentée par le laboratoire bien que ce dernier médicament soit largement prescrit dans cette indication⁴ (avis d'experts). Il est donc difficile de comparer l'intérêt respectif des deux médicaments.

Il est à noter que, selon les résultats d'une étude récente (cf. chapitre 3.2), le risque leucémogène est augmenté par la prise du pipobroman ; ce risque n'a pas été mis en évidence pour l'hydroxyurée dans cette étude.

4. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données EPPM- DOREMA (Hiver 03/04), le nombre de prescriptions de pipobroman (VERCYTE 25 mg) recensées en France était de 17 000.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

La polycythémie vraie est une affection grave. Elle se caractérise par un risque important d'accidents thrombotiques artériels et veineux (en particulier chez le sujet âgé), et par la survenue de complications (myélofibrose, leucémie aiguë myéloïde).

Le rapport efficacité/effets indésirables du pipobroman est important.

Ce médicament peut-être utilisé en 1^{ère} intention.

Il existe des alternatives médicamenteuse (hydroxurée) et non médicamenteuses (injection de phosphore 32 radioactif).

Le service médical rendu par VERCYTE 25 mg (pipobroman) dans la prise en charge de la polycythémie vraie est important.

5.2. Amélioration du service médical rendu

Le pipobroman (VERCYTE 25 mg), lors de sa commercialisation, a représenté un apport majeur dans le traitement de la polycythémie vraie, au même titre que l'hydroxurée. Il conserve une place majeure dans l'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour la prise en charge des patients ayant une polycythémie vraie.

³ L'hydroxyurée est utilisée dans cette indication. Il a pour indication le traitement de la polyglobulie primitive.

⁴ Diagnostic, pronostic, traitement et surveillance des polyglobulies. Conférence de consensus, Société française d'hématologie. 21 juin 1993.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁵

La polycythémie vraie (polyglobulie de Vaquez) est un syndrome myéloprolifératif se caractérisant par une augmentation du nombre des érythrocytes dans l'organisme. Les saignées sont indiquées pour faire rapidement baisser l'hématocrite (> 60%) ou le taux d'hémoglobine (> 20 g/dl) afin d'éviter les complications vasculaires dues à l'hyperviscosité sanguine.

En présence de facteur(s) de risque thrombotique, un traitement antithrombotique doit être mis en oeuvre.

Des traitements de fond, prescrits au long cours, permettent d'allonger la survie des patients. Il s'agit du phosphore radioactif (isotope 32), prescrit généralement en administration intraveineuse, de l'hydroxyurée⁶ et du pipobroman administrés par voie orale.

Chez les sujets les plus jeunes (moins de 65 ans), le pipobroman (VERCYTE 25 mg) ou l'hydroxyurée peuvent être prescrits en 1^{ère} intention.

Le pipobroman est prescrit en traitement d'attaque (15 jours), puis durant une phase de consolidation (3 à 6 mois). Un traitement d'entretien se justifie jusqu'à rémission complète (jusqu'à plusieurs années de traitement). L'intensité de la réponse varie d'un patient à l'autre. Des phases de rémission, ne nécessitant qu'une surveillance clinique et hématologique, sont possibles.

Compte tenu des données cliniques disponibles, le choix entre le pipobroman et l'hydroxyurée en 1^{ère} intention dépend surtout des habitudes de prescription de l'hématologue et des caractéristiques du patient.

Dans les formes résistantes à l'un de ses médicaments, les deux autres peuvent représenter une alternative.

La prescription du phosphore 32 est généralement proposée en 1^{ère} intention chez les sujets les plus âgés. Le risque leucémogène du phosphore radioactif est bien établi. L'utilisation du phosphore 32 relayée par l'hydroxyurée semble être une manière de prolonger l'effet de l'isotope et ainsi de pouvoir en réduire la fréquence d'administration et donc les doses cumulées.

Exceptionnellement, le recours à la splénectomie est envisagée en cas de splénomégalie importante non contrôlée par la chimiothérapie.

5.4. Population cible

La population cible de VERCYTE 25 mg est définie par les patients ayant une polycythémie vraie. La polycythémie vraie est une maladie rare et chronique. Son incidence est de l'ordre de 0,7 à 2,6 pour 100 000, soit 430 à 1 600 nouveaux cas annuels. Le nombre de ces cas relevant d'un traitement par pipobroman n'est pas

⁵ Diagnostic, pronostic, traitement et surveillance des polyglobulies. Conférence de consensus, Société française d'hématologie. 21 juin 1993.

⁶ hydroxyurée ou hydroxycarbamide : HYDREA 500 mg gélule

connu. La prévalence peut être approchée à partir de ces données d'incidence et d'une durée moyenne de survie estimée à 15 ans⁷ : elle serait de 6 500 à 24 000 patients.

5.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

5.5.1 Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

5.5.2 Taux de remboursement : 100 %.

⁷ Pierre Godeau. Serge Herson. Jean-Charles Piette. Traité de Médecine 2000 (3^{ème} édition).