



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} février 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

PURINETHOL 50 mg, comprimé sécable
Flacon de 25 comprimés : code CIP 364 311-2

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

mercaptopurine

Liste I

Date du visa : 19/07/1954

Date de l'AMM validée : 10/12/1997

Date des rectificatifs d' AMM : 13/09/1999, 08/03/2002, 08/06/2004, 23/12/2004 et 17/01/2005

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

mercaptopurine

1.2. Indications

Purinéthol est indiqué dans le traitement des :

- leucémies aiguës lymphoblastiques,
- leucémies aiguës myéloblastiques,
- leucémies myéloïdes chroniques.

1.3. Posologie

Traitement chez l'adulte et l'enfant

- Traitement d'entretien des leucémies aiguës
La dose habituellement préconisée est en moyenne de 1 à 2,5 mg/kg/jour soit 20-30 mg/m² à 50-75 mg/m² de surface corporelle par jour). Elle peut atteindre dans certains cas 5 mg/kg/jour.

La dose sera modifiée en fonction des hémogrammes répétés, en cas d'insuffisance hépatique et rénale et en fonction des autres traitements cytostatiques associés.

Les études et les publications réalisées entre 1985 et 1997 sur la pharmacocinétique de la mercaptopurine chez des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë suggèrent qu'une administration nocturne de mercaptopurine pourrait être associée à une diminution du risque de rechute.

- Leucémies myéloïdes chroniques :
La dose peut être comprise entre 1,5 et 2,5 mg/kg/jour.
Elle peut être modulée en fonction de la réponse du patient et des traitements associés.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 13 septembre 2000 et du 14 février 2001 - Réévaluation

Leucémies aiguës lymphoblastiques :

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important
Cette spécialité est un médicament de première intention

Leucémies myéloïdes chroniques :

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important
Cette spécialité est un médicament de deuxième intention

Leucémies aiguës myéloblastiques :

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen
Cette spécialité est un médicament de deuxième intention

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01	: ANTINEOPLASIQUES
L01B	: ANTIMETABOLITES
L01BB	: ANALOGUES DE LA PURINE
L01BB02	: Mercaptopurine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Tous les antimétabolites antipuriques utilisés dans les indications de Purinéthol.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des spécialités utilisées dans la prise en charge des types de leucémies visées par les indications de Purinéthol.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Une revue de la littérature¹ fait état des résultats d'études menées dans les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) et d'une étude menée dans les Leucémies Aiguës Myéloblastiques (LAM) depuis 30 ans. Seules deux des études citées ont étudié la mercaptopurine dans la LAL. La première conclut que, lors de l'utilisation de la mercaptopurine dans le cadre d'une chimiothérapie pendant la phase de consolidation, les périodes sans maladie sont significativement plus importantes que dans le bras immunothérapie mais que le taux de survie n'est pas significativement différent. La seconde conclut que le maintien du traitement par la mercaptopurine associé aux traitements conventionnels n'est pas favorable ; les périodes sans maladie étant allongées.

Une étude² a évalué l'intérêt du maintien d'un traitement contenant mercaptopurine et cytarabine pendant 18 mois après une phase d'induction intensive et deux phases de consolidation chez des enfants atteints de LAM en rémission complète. 268 patients étaient éligibles avant le traitement et seuls 70 ont été effectivement randomisés après avoir présentés une rémission complète et été traités par deux phases de consolidation.

¹ J. Otten et al., The children leukemia group : 30 years of research and achievements, European Journal of Cancer 2002.

² Y. Perel et al., Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukaemia : results of a prospective randomized trial, LAM 89/91, Journal of clinical oncology 2002.

Résultats :

Les critères de jugement n'ont pas été clairement définis et hiérarchisés. Seuls les résultats sur deux critères de jugement sont disponibles pour les 70 sujets randomisés.

	Groupe maintien + mercaptopurine cytarabine (n=36)	Groupe sans maintien (n=34)	Significativité
Rémission complète	58% +/- 15%	81% +/- 13%	P=0,04
Taux de survie sans maladie	50% +/- 15%	60% +/- 19%	NS

Les résultats observés sont en faveur du groupe sans maintien du traitement.

Une revue de la littérature³ a résumé les stratégies actuelles dans les LAL de l'adulte et a positionné la mercaptopurine dans le cadre de traitement d'entretien en association avec le méthotrexate.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour disposer d'informations pertinentes sur ses modalités d'utilisation.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) :

Caractère habituel de gravité :

Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoiétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et finalement de nombreux organes. Elles prédominent chez l'enfant et représentent le cancer le plus fréquent de l'enfant. En 2000 l'incidence des leucémies aiguës a été d'environ 2600 cas en France⁴. Le taux de survie à 5 ans des patients atteints de leucémie aiguë, tous types confondus, est de 84% pour les enfants de 15 ans et moins et de 47% pour les patients de plus de 15 ans⁵.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Leur prise en charge comporte trois phases :

- l'induction qui vise à une rémission complète, comporte anthracycline, vincristine et prednisone ; l'asparaginase et/ou le cyclophosphamide peuvent être associés. Ils permettent d'obtenir des rémissions complètes dans 75 à 90% des cas.
- la consolidation, comporte mercaptopurine, cyclophosphamide et cytarabine. Une prophylaxie neuroméningée, généralement par administration de méthotrexate intrathécale, est réalisée. L'utilisation de fortes doses de chimiothérapie en consolidation

³ X. Thomas et al., Stratégies thérapeutiques actuelles dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte, Bull Cancer 2003, 90 (10).

a été utilisée dans le but de réduire les phénomènes de résistance aux agents cytotoxiques et d'obtenir des taux thérapeutiques plus élevés dans le liquide céphalorachidien³.

- l'entretien, associé de la mercaptopurine et du méthotrexate à intervalles réguliers, en alternance avec les médicaments utilisés lors du traitement d'induction. La durée du traitement d'entretien est classiquement de 2 ans. Elle tend cependant à être prolongée dans la plupart des études récentes, compte-tenu de la survenue de rechutes au-delà de 2 ans de rémission complète.

L'allogreffe de moelle doit être envisagée chez les sujets jeunes avec donneur HLA compatible.

Les effets indésirables de Purinethol sont principalement les suivants :

L'effet indésirable le plus fréquent est l'hypoplasie médullaire avec leucopénie, thrombopénie voire anémie et pancytopénie.

Troubles hématologiques

Troubles gastro-intestinaux : nausée, vomissement, anorexie, pancréatite,

Troubles hépatiques : cholestase, hépatotoxicité (les données histologiques chez l'homme ont montré une nécrose hépatique et une stase biliaire).

Troubles cutanés : éruption cutanée, alopecie

Troubles de la reproduction : oligospermie.

Dans les phases de consolidation et d'entretien, l'efficacité de la mercaptopurine est établie. Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Le service médical rendu par cette spécialité dans les LAL est important.

Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) :

Caractère habituel de gravité :

La leucémie aiguë conduit à une diminution importante des cellules normales (globules rouges, globules blancs et plaquettes) expliquant respectivement l'anémie, le risque d'infections et d'hémorragies graves.

Les leucémies aiguës myéloblastiques intéressent les granulocytes et les monocytes, ainsi que parfois les hématies et les plaquettes

Leur pronostic dépend de nombreux facteurs dont l'âge, l'état général, le nombre de leucocytes dans le sang et les anomalies chromosomiques.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Leur prise en charge comporte trois étapes :

- l'induction, qui vise à une rémission complète, comporte anthracycline, idarubicine et daunorubicine,
- la consolidation, qui consiste en un traitement d'intensification comporte Ara-C, daunorubicine, idarubicine à doses fortes ; le mephalan et le busulfan peuvent également être utilisés.
- l'entretien comporte de la mercaptopurine et du méthotrexate.

L'allogreffe de moelle doit être envisagée chez les sujets jeunes avec donneur HLA compatible.

Au cours de la phase d'entretien, l'efficacité de la mercaptopurine est établie. Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Le service médical rendu par cette spécialité dans les LAM est important.

⁴ BEH N°41-42/2003. Surveillance du cancer

⁵ F Chinaud et al. Survie à 5 ans des patients ayant eu un diagnostic de cancer en 1994 en Ile de France. Rev Epidemiol Sante Publique, 2005, 53 : 477-490

Leucémies myéloïdes chroniques (LMC) :

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée palliative.

Caractère habituel de gravité :

Il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif monoclonal dû à la transformation d'une cellule souche pluripotente. En dehors de la splénomégalie associée à d'éventuels signes généraux, les caractéristiques cliniques sont peu spécifiques.

Classiquement, la LMC évolue en 3 phases successives: la phase chronique (ou myélocytaire), la phase d'accélération et une phase de transformation aiguë constamment fatale. Elle est par ailleurs grevée d'une mortalité initiale de l'ordre de 20% à 40%.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique :

L'objectif thérapeutique est d'obtenir une rémission hématologique avec si possible rémission cytogénétique.

Le traitement est basé sur l'utilisation :

- d'hydroxyurée ou cytarabine (HYDREA ou ARACYTINE)
- d'interféron alpha (IFN alpha)
- d'allogreffe (patients de moins de 50 ans). Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque la greffe est faite en phase chronique.
- d'autogreffe,
- et de l'utilisation de GLIVEC (dans la LMC Ph+).

La démonstration de l'effet synergique de l'IFN alpha et l'aracytine 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 l'aracytine, l'IFN alpha ou l'hydroxyurée 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.

En l'absence de recommandations préconisant l'emploi de la mercaptopurine dans la LMC, la place de cette spécialité dans cette indication est marginale.

Son rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité dans les LMC est faible.

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

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

6.2.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

6.2.2. Taux de remboursement : 100%