



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 avril 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)

CARYOLYSINE 10 mg, solution à diluer et solvant pour solution injectable et pour application cutanée.
(CIP : 3019129)

Laboratoire ALKOPHARMA

Chlorméthine

Liste I

Date de l'AMM : visa le 2 juin 1949, validation le 31 décembre 1997

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

Chlorméthine chlorhydrate

1.2. Indications

Voie injectable :

- traitement de la maladie de Hodgkin en polychimiothérapie.

Voie cutanée :

- traitement du lymphome cutané épidermotrope (mycosis fongoïde)
- traitement local du psoriasis de l'adulte.

1.3. Posologie

Voie injectable intraveineuse:

La dose habituelle est de 6 mg/m²/injection faite généralement deux fois par mois à une semaine d'intervalle ; le produit doit être injecté de préférence dans un tuyau de perfusion de solution physiologique à débit rapide.

Voie cutanée :

Dissoudre une ampoule de CARYOLYSINE dans une ampoule de solvant puis dans 40 ml d'eau ou dissoudre une ampoule de CARYOLYSINE dans 50 ml d'eau. Appliquer la solution reconstituée à l'aide d'une compresse sur les lésions en débordant sur la peau saine. L'application sera évitée sur le visage, sauf en cas de lésion. Laisser sécher au moins 5 minutes avant de se rhabiller et ne pas se laver pendant quelques heures. Débuter par une application par jour en traitement d'attaque, puis espacer progressivement les applications. Eviter le contact du produit avec les muqueuses.

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

Avis de la commission du 14 février 2001- réévaluation

Service médical rendu par la spécialité : important

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01	: ANTINEOPLASIQUES
L01A	: AGENTS ALKYLANTS
L01AA :	: MOUTARDES A L AZOTE
L01AA05	: Chlorméthine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les cytotoxiques utilisés dans les mêmes indications que CARYOLYSINE.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Maladie de Hodgkin

Ce sont les spécialités indiquées dans le traitement des lymphomes hodgkiniens

Mycosis fongoïde

Ce sont les spécialités indiquées dans le traitement du mycosis fongoïde.

Psoriasis :

Les traitements locaux

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement topique du psoriasis : les kératolytiques (comportant de l'acide salicylique), les dermocorticoïdes d'activité forte, les analogues de la vitamine D et dérivés de la vitamine A

Les traitements systémiques (dans les formes sévères) :

SORIATANE (acitrétine), NEORAL et SANDIMUNN (ciclosporine), NOVATREX 2,5 mg comprimé, METHOTREXATE BELLON (méthotrexate) et REMICADE.

Autres thérapeutiques

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants)

Photothérapie UVB

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a fourni quelques données cliniques sous la forme de résumés d'études. Ces éléments concernent notamment des études non randomisées ou réalisées en ouvert, ainsi que des études qui ont évalué Caryolysine en association à d'autres cytotoxiques. L'ensemble des éléments fournis ne permet pas d'apprécier une éventuelle quantité d'effet de Caryolysine dans chacune des indications.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

5.1.1. Caractère habituel de gravité

Les lymphomes hodgkiniens sont des tumeurs liées à une multiplication anormale et maligne des cellules lymphoïdes, observées surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant. Chaque année le nombre de nouveaux cas de maladie de Hodgkin chez l'enfant de moins de 20 ans est de 12,1 par million¹. Leur taux de guérison est de 80%².

Le mycosis fongoïde constitue la principale forme des lymphomes de la peau en rapport avec une prolifération maligne des lymphocytes T. Cette dermatose maligne est d'évolution lente.

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans certaines de ses formes, avoir un retentissement important sur la qualité de vie

¹ Institut Gustave Roussy. La maladie de Hodgkin. Novembre 2003

² FNCLCC. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients adultes atteints de la maladie de Hodgkin. Mars 1999

5.1.2. Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

Lymphomes hodgkiniens

Leur traitement repose sur l'association radio-chimiothérapie. Deux types d'associations de cytotoxiques sont utilisés, selon le degré de gravité de la maladie. Pour les patients à pronostic favorable l'association EBVP, c'est à dire épirubicine, bléomycine, vinblastine et prednisone, est utilisée. Pour les patients à pronostic défavorable, l'association ABVD c'est à dire doxorubicine, bléomycine, vinblastine et d'actépine, est employée. Le protocole MOPP/ABV reste une alternative à l'ABVD dans les formes à pronostic défavorable.

Selon l'expertise de l'INCa le médicament garde encore une place dans le traitement de la maladie de Hodgkin, notamment dans le MOPP, en cas de rechutes ou de contre-indications aux anthracyclines.

Le mycosis fongoïde³⁴

Le traitement des stades précoces (IA-IIA) de mycosis fongoïde repose sur des traitements locaux comme la chlorméthine, le BICNU et les corticoïdes, la PUVAthérapie ou encore la radiothérapie superficielle locale. Le choix parmi ces traitements dépendra de l'ampleur de la maladie et de l'étendue des plaques. Une association PUVAthérapie et α -interféron peut être efficace chez des patients résistants au traitement et à un stade précoce du mycosis fongoïde (IB-IIA). Pour les stades plus avancées un traitement systémique sera nécessaire. D'après l'expertise de l'INCa, le médicament en application cutanée garde une place majeure dans le traitement du mycosis fongoïde

Le psoriasis

Les traitements actuels du psoriasis sont des traitements symptomatiques suspensifs qui n'entraînent pas la guérison de la maladie mais permettent une disparition provisoire partielle ou complète des lésions.

Après échec d'un traitement ayant comporté la puvathérapie, la photothérapie ou les traitements locaux, on peut éventuellement proposer la Caryllysine.

Les traitements systémiques dans le traitement des formes sévères de psoriasis sont la photothérapie, les rétinoïdes (parfois administrés en association avec la photothérapie), le méthotrexate, la ciclosporine et les agents biologiques (étanercept, efalizumab, infliximab).

La réponse à la photothérapie est importante mais les conditions d'administration (rythme des séances, équipement) et la toxicité cumulative de cette technique en limitent l'accès et l'utilisation au long cours (risque carcinogène cutané).

La stratégie actuelle de traitement peut être « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la pathologie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

³ Whittaker S.J et al. Joint British Association of Dermatologists and U.K. cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous T-cell lymphomas. British Journal of Dermatology 2003; 149: 1095-1107

⁴ Dummer R. et al. Therapy of Cutaneous Lymphoma- Current Practice and Future Developments. Onkologie 2003;26:366-372.

Les principaux effets indésirables de Caryolysine sont :

- dans l'heure qui suit l'injection, un choc modéré, avec frissons et nausées ou vomissements, peut survenir
- azoospermie, aménorrhée
- des cas d'éruption cutanée, de neutropénie, de thrombophlébite sont fréquents.
- perte d'appétit, diarrhée
- alopécie

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

5.1.3. Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu par Caryolysine est important dans l'ensemble de ces indications.

5.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge du traitement de la maladie de Hodgkin en polychimiothérapie et du traitement local du psoriasis de l'adulte. Cette spécialité a une place importante dans la prise en charge du lymphome cutané épidermotrope (mycosis fongoïde) où dans les formes précoces la chlorméthine est un traitement de référence.

5.3. 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 aux posologies de l'AMM.

5.3.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

5.3.2. Taux de remboursement : 100%