



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juillet 2016

mercaptopurine

PURINETHOL 50 mg, comprimé sécable

B/25 (CIP : 34009 364 311 2 6)

Laboratoire HAC PHARMA

Code ATC	L01BB02 (analogue de la purine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	- « Leucémies aiguës lymphoblastiques, - Leucémies aiguës myéloblastiques, - Leucémies myéloïdes chroniques. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	10/12/1997 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 L L01 L01B L01BB L01BB02	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Antinéoplasiques Antimétabolites Analogue de la purine mercaptopurine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité PURINETHOL 50 mg réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2005 (JO du 03/08/2007), puis pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/10.

Dans son dernier avis de renouvellement du 1^{er} février 2006, la Commission a considéré que le service médical rendu de PURINETHOL 50 mg était important dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM); et faible dans les leucémies myéloïdes chroniques(LMC).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Leucémies aiguës lymphoblastiques,
- Leucémies aiguës myéloblastiques,
- Leucémies myéloïdes chroniques. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période de juillet 2001 au 10/09/11). Aucun nouveau signal n'a été identifié.

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), PURINETHOL a fait l'objet de 3 421 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Leucémies aiguës lymphoblastiques et leucémies aiguës myéloblastiques

Les données acquises de la science sur les leucémies aiguës lymphoblastiques¹⁻² et myéloblastiques³⁻⁴ et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1^{er} février 2006 la place de PURINETHOL 50 mg dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée pour ces deux indications.

Leucémies myéloïdes chroniques (LMC)

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

Le traitement de première et de deuxième ligne de la LMC⁵⁻⁶ en phase chronique, accélérée ou blastique repose sur les inhibiteurs de tyrosine kinase : imatinib, dasatinib ou nilotinib. Le bosutinib et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peuvent être envisagé en troisième ligne ou plus, en cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements.

En l'absence de recommandations préconisant l'emploi de la mercaptopurine dans la LMC, celle-ci n'a plus de place dans cette indication.

¹ Hoelzer D et al. Acute Lymphoblastic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2016;00:1-14.

² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukaemia. Version 1.2016.

³ Fey MF et al. Acute Myeloblastic Leukaemia in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013;24:vi138-vi143.

⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloblastic Leukaemia. Version 1.2016.

⁵ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic myelogenous leukemia. Version 1.2016.

⁶ Baccarani M et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2012;23:vii72-vii77.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)

- ▮ Les LAL sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoïétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et finalement de nombreux organes.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe d'autres alternatives thérapeutiques.
- ▮ La mercaptopurine reste une alternative dans les phases de consolidation et d'entretien de la prise en charge des LAL.

5.1.2 Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)

- ▮ Les LAL sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoïétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et finalement de nombreux organes.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe d'autres alternatives thérapeutiques.
- ▮ La mercaptopurine reste une alternative au cours de la phase d'entretien dans la prise en charge des LAM.

5.1.3 Leucémies myéloïdes chroniques (LMC)

- ▮ La LMC évolue en 3 phases successives: la phase chronique (ou myélocytaire), la phase d'accélération et une phase de transformation aiguë constamment fatale.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- ▮ Il existe d'autres alternatives notamment l'imatinib, la cytarabine, l'IFN alpha ou l'hydroxyurée.
- ▮ En l'absence de recommandations préconisant l'emploi de la mercaptopurine dans la LMC, la mercaptopurine n'a plus de place dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PURINETHOL :

- reste important dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et dans les leucémies aiguës myéloblastiques
- est insuffisant dans les leucémies myéloïdes chroniques

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM excepté dans la leucémie myéloïde chronique.

Tenant compte du service médical rendu insuffisant octroyé à la spécialité PURINETHOL dans la leucémie myéloïde chronique et au vu des raisons ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités dans cette indication uniquement.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréée aux collectivités.