



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 février 2007

BUSILVEX 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion intraveineuse.
Boîte de 8 ampoules (CIP : 564 923- 1)

Pierre Fabre Médicament

busulfan

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM centralisée : 9 juillet 2003 – rectificatif : 27 octobre 2005 (extension d'indication en pédiatrie)

Motif de la demande : inscription Collectivités dans l'extension d'indication « BUSILVEX suivi du cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (Bumel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

busulfan

1.2. Originalité

BUSILVEX est la première forme injectable de busulfan, indiqué en pédiatrie.

1.3. Indications

Busilvex suivi par du cyclophosphamide (BuCy2) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte, lorsque cette association est considérée comme la meilleure option possible.

Busilvex suivi par du cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent..

1.4. Posologie

Busilvex doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des traitements de conditionnement avant greffe de CSH.

Posologie chez l'adulte

Suivi par 2 cycles de 60 mg/kg de poids corporel (PC) de cyclophosphamide, la dose et le schéma d'administration recommandés de Busilvex sont : 0,8 mg/kg de busulfan en perfusion intraveineuse de 2 heures toutes les 6 heures pendant 4 jours consécutifs, soit un total de 16 doses administrées avant l'administration du cyclophosphamide et avant la greffe conventionnelle de CSH.

Il est recommandé de ne pas débiter l'administration de cyclophosphamide avant au moins 24 heures suivant la 16ème dose de Busilvex.

Posologie chez le nouveau né, l'enfant et l'adolescent (de 0 à 17 ans)

La posologie recommandée de Busilvex est la suivante:

Poids corporel (kg)	Dose de Busilvex (mg/kg)
< 9	1,0
9 à <16	1,2
16 à 23	1,1
> 23 à 34	0,95
> 34	0,8

Suivie par 4 cycles de 50 mg/kg de poids corporel (PC) de cyclophosphamide (BuCy4) ou d'une administration de 140 mg/m² de melphalan (BuMel).

Busilvex est administré en perfusion intraveineuse de 2 heures toutes les 6 heures pendant 4 jours consécutifs, soit un total de 16 administrations, préalablement au cyclophosphamide ou au melphalan et avant la greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques.

Il est recommandé de ne pas débiter l'administration de melphalan avant au moins 24 heures suivant la 16ème dose de Busilvex.

Comme pour l'adulte, il est recommandé de ne pas débuter l'administration du cyclophosphamide avant au moins 24 heures suivant la 16ème dose de Busilvex.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

L : antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01 : antinéoplasiques
L01A: agents alkylants
L01AB : alkylsulfonates
L01AB01 : busulfan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

MYLERAN (busulfan) 2 mg comprimé
ENDOXAN (cyclophosphamide)
ALKERAN (melphalan)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études ont été déposées dans le dossier : étude OMC BUS 5 et étude F60002 IN101 G0.

Etude OMC BUS 5

Etude de phase II non comparative ayant inclus 24 patients dans le cadre d'un traitement myéloablatif¹ pour une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Busilvex a été administré en association au cyclophosphamide selon le protocole BuCy4.

Cette étude pharmacocinétique a montré que chez les enfants, le schéma de dose poids-dépendant de Busilvex permettait d'atteindre la fenêtre thérapeutique cible (900-1500 $\mu\text{Mol}\cdot\text{minute}$) dans 79% des cas au lieu de 54% avec le schéma âge-dépendant (> 4 ans ou \leq 4 ans). Une dose unique a été donc, retenue par l'AMM pour chacun des 5 paliers de poids de patients comme le montre le tableau suivant :

Poids l'enfant (kg)	< 9	9 à < 16	16 à 23	\geq 23 à 34	\geq 34
Dose de Busilvex en mg/kg	1,0	1,2	1,1	0,95	0,8

Etude F60002 IN101 G0

Etude pivot de phase II non comparative ayant évalué la cinétique, l'efficacité et la tolérance du Busilvex en association au cyclophosphamide selon le protocole BuCy4 administré avant allogreffe conventionnelle de CSH ou en association au melphalan selon le protocole BuMel, avant autogreffe. Les patients candidats à une greffe étaient atteints d'affections malignes ou non malignes.

Les patients ont reçu durant 5 jours 16 doses de Busilvex en fonction de leur poids (de 0,8 à 1,2 mg/kg) en association au melphalan 140 mg/m² ou au cyclophosphamide 50 mg/ kg j.

L'objectif principal était l'analyse pharmacocinétique incluant l'atteinte de la fenêtre thérapeutique par le biais d'une posologie basée sur le poids, sans ajustement de dose au cours de l'étude. L'efficacité et la tolérance de ce schéma posologique ont été des objectifs secondaires.

En raison d'une difficulté de recrutement, les résultats disponibles sont ceux d'une analyse intermédiaire avec un total de 55 patients évaluables sur les 60 qu'il était prévu d'inclure dans le protocole.

L'autogreffe a concerné 27 patients dont l'âge médian était de 4 ans et l'allogreffe 28 patients dont l'âge médian était de 7 ans.

Le ciblage de la fenêtre thérapeutique (900-1500 $\mu\text{Mol}\cdot\text{minute}$) définie comme critère principal de l'étude a été obtenu dans 91% des cas à la première dose, 87% à la dose 9 et

¹ La myéloablation était définie par un ou l'association des critères suivants : neutropénie (PNN < 0,5 x10⁹/L, lymphopénie (Lymphocytes < 0,1 x10⁹/L), thrombopénie (< 20 x10⁹/L)

82% à la dose 13. Pour un intervalle plus étroit (900-1350 µMol.minute), le ciblage a été observé chez 71% des cas à la dose 1 et 71% des cas à la dose 9.

Sur le plan d'efficacité, le traitement par 16 doses de busulfan IV associé au cyclophosphamide ou au melphalan a été myéloablatif chez tous les patients. La durée médiane de la neutropénie a été de 18,5 jours (11 - 45) dans le cas des allogreffes et de 5 jours (3 - 10) dans le cas des autogreffes.

Le temps nécessaire pour atteindre un nombre absolu de neutrophiles supérieur à $0,5 \times 10^6/L$ (la prise de greffe) a été de 21 jours (12 - 47 jours) dans le cas des allogreffes et de 11 jours (10 - 15 jours) dans le cas des autogreffes.

Un chimérisme complet² a été observé chez 93% des patients allogreffés. Il n'y a pas eu de décès lié au traitement dans l'année suivant la greffe.

3.2. Effets indésirables

Les données de tolérance sont issues de l'étude pivot de phase II (n=55). Les toxicités sévères concernant les fonctions hépatique et respiratoire, ont été considérées comme des conséquences attendues du conditionnement et de la greffe de CSH.

Les données sur l'incidence de la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) sont issues du sous groupe allogreffe (n = 28). Un total de 14 patients (50%) a présenté une réaction aiguë (a-GVHD) dont 13 de grade I-II et 1 de grades III-IV. Un patient est décédé 13 mois après la greffe en raison d'une réaction chronique du greffon contre l'hôte.

Des infections (neutropénie fébrile documentée ou non) ont été rapportées chez 89% des patients (49/55). Des fièvres faibles ou modérées ont été rapportées chez 76% des patients.

Une augmentation des transaminases de Grade 3 a été rapportée chez 24% des patients.

Une maladie veino-occlusive hépatique (MVO) est survenue chez 2 des 28 patients ayant reçu une allogreffe et chez 4 des 27 patients ayant reçu une autogreffe. Ces MVO n'ont pas été sévères et ont été réversibles dans tous les cas.

3.3. Conclusion :

Les données d'efficacité et de tolérance de Busilvex en pédiatrie sont issues d'une étude pivot de phase II non comparative, dont l'objectif principal était l'analyse pharmacocinétique du Busilvex en association au cyclophosphamide selon le protocole BuCy4 administré avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou en association au melphalan selon le protocole BuMel, avant autogreffe.

Les résultats disponibles sont ceux d'une analyse intermédiaire sur un total de 55 patients. Le traitement par 16 doses de Busilvex associé au cyclophosphamide ou au melphalan a été myéloablatif chez tous les patients. La durée médiane de la neutropénie a été de 18,5 jours (11 - 45) dans le cas des allogreffes et de 5 jours (3 - 10) dans le cas des autogreffes.

Le temps nécessaire pour atteindre le nombre absolu de neutrophiles supérieur à $0,5 \times 10^6/L$ (la prise de greffe) a été de 21 jours (12 - 47 jours) dans le cas des allogreffes et de 11 jours (10 - 15 jours) dans le cas des autogreffes.

Un chimérisme complet a été observé chez 93% des patients allogreffés. Il n'y a pas eu de décès lié au traitement dans l'année suivant la greffe.

On ne dispose pas de données de comparaison entre la forme injectable et la forme orale de busulfan.

² c'est à dire que toutes les cellules hématopoïétiques sont d'origine « donneur »

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les affections relevant d'une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques engagent le pronostic vital ;

Il s'agit d'un traitement préparatoire (conditionnement) à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

Il existe une alternative médicamenteuse représentée par la forme orale de busulfan de voie d'administration mal adaptée et non médicamenteuse (irradiation corporelle totale) ;

Impact de Santé Public Attendu :

En termes de santé publique, le fardeau induit par la chimiothérapie de conditionnement préalable à une greffe de cellule souche hématopoïétiques (CSP) chez le nouveau né, l'enfant et l'adolescent est faible du fait du nombre restreint de ces patients.

L'amélioration de la prise en charge des patients en vue d'une greffe de CSP, notamment en pédiatrie, s'inscrit dans une priorité de santé publique (priorité GTNDO³, Cancer, Maladies pédiatriques). BUSILVEX devrait être en mesure d'apporter une réponse partielle à ce besoin de santé publique identifié. En effet :

Au vu des données disponibles, bien que l'on ne dispose pas de comparaison formalisée avec la forme orale de Busulfan, il est attendu de BUSILVEX un impact faible en termes de morbi-mortalité dans la mesure où cette forme IV améliore l'accès à une thérapeutique d'intérêt vital chez l'enfant.

De plus, BUSILVEX permettant d'éviter les préparations hospitalières à partir de comprimés, un impact sur l'organisation des soins est attendu.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour cette spécialité. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La forme orale de busulfan actuellement disponible ne permet pas d'adapter de façon précise la posologie chez l'enfant notamment en raison des variabilités inter-individuelles et intra-individuelles conduisant éventuellement à des sous dosages ou surdosages.

La forme injectable de busulfan (BUSILVEX) est une présentation adaptée à l'enfant et au nouveau-né et permet le ciblage de la fenêtre thérapeutique.

En conséquence, la Commission estime que BUSILVEX apporte une amélioration du service médical importante (de niveau II) en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à la forme orale comme traitement de conditionnement en pédiatrie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Avant greffe de moelle, le conditionnement vise à détruire les cellules souches hématopoïétiques du receveur et, en cas de greffe allogénique, à éliminer les cellules du système immunitaire.

Le conditionnement fait appel à l'association cyclophosphamide forte dose + irradiation corporelle totale principalement dans le cadre de l'allogreffe, ou à une chimiothérapie à doses élevées notamment par cyclophosphamide et busulfan.

La forme injectable du busulfan représente un mode d'administration qui semble mieux adapté que la forme orale pour le traitement de conditionnement en pédiatrie.

3 Groupe Technique National de Définition des Objectifs - DGS 2003

4.4. Population cible

La population cible est estimée à partir des données de l'établissement français des greffes (rapport d'activité 2004).

Selon les données du registre français des greffes, 390 greffes ont été réalisées en France en 2004 chez les enfants (<16 ans).

Selon les données du registre européen de greffe de moelle osseuse (EBMT) :

- la greffe allogénique et autologue représente chacune la moitié des cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

- dans le cadre de l'allogreffe, le conditionnement par chimiothérapie a représenté 69% des cas dont 76% ont été réalisées à base de busulfan.

- dans le cadre de l'autogreffe, le conditionnement par chimiothérapie a représenté 99% des cas dont 30% ont été réalisées à base de busulfan.

En extrapolant les données du registre européen EBMT à l'ensemble des 390 greffes réalisées en France en 2004, la population cible de Busilvex dans cette extension d'indication en pédiatrie peut être estimée à environ 160 cas par an.

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 dans cette extension d'indication.