

AVIS DE LA COMMISSION

14 janvier 2004

BUSILVEX 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Boîte de 8 ampoules

Pierre Fabre Médicament

busulfan

Liste I

Réservé à l'usage hospitalier

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM européenne centralisée : 9 juillet 2003

Motif de la demande : inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

busulfan

1.2. Originalité

BUSILVEX est la première forme injectable de busulfan, principe actif actuellement commercialisé sous le nom de marque MYLERAN qui dispose, entre autres, de l'indication « préparation à la transplantation médullaire ».

1.3. Indication

BUSILVEX suivi 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.

1.4. Posologie

Cf RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

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

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études prospectives de phase II, non contrôlées non randomisées, utilisant BUSILVEX en association avec le cyclophosphamide selon le protocole BuCy2, administrés avant autogreffe et /ou allogreffe conventionnelle de CSH chez des patients présentant des hémopathies malignes.

Définitions :

La myéloablation était définie par un ou l'association des critères suivants : neutropénie ($PNN < 0,5 \times 10^9/l$), lymphopénie (lymphocytes $< 0,1 \times 10^9/l$), thrombopénie ($< 20 \times 10^9/l$).

La prise de greffe était définie par la récupération des neutrophiles $\geq 0,5 \times 10^9/l$.

Etude 1

Etude ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement à forte dose de busulfan par voie injectable suivi de cyclophosphamide dans la transplantation autologue de cellules souches de moelle osseuse et de sang périphérique chez 42 patients atteint d'hémopathie maligne.

Méthodologie :

Les patients éligibles recevaient une injection par voie veineuse centrale de BUSILVEX toutes les 6 heures pendant 4 jours consécutifs (du 7^{ème} jour au 4^{ème} avant la transplantation). Le cyclophosphamide était administré à la dose de 60 mg/kg pendant 2 jours consécutifs (3^{ème} jour et 2^{ème} jour avant la transplantation).

Après un jour sans traitement, la transplantation autologue de cellules souches de moelle osseuse et de sang périphérique était réalisée à J0.

Critère d'évaluation :

L'efficacité de BUSILVEX a été mesurée par le contrôle de la myélosuppression, le temps médian pour la prise de greffe, la rechute et la survie.

Une étude de suivi des patients depuis le 29^{ème} jour après la transplantation jusqu'au 100^{ème} jour après (suivi court terme) a porté sur la tolérance. Ont été recueillis les effets indésirables graves (EIG) de grades 3 et 4, la survie, le rejet tardif ou échec tardif de prise de greffe. Une étude de post surveillance au 100^{ème} jour après la transplantation a évalué l'état des patients et leur survie.

Résultats :

Le traitement par 16 doses de busulfan IV a été myéloablatif chez tous les patients. Le temps médian de prise de greffe a été de 10 (8 - 19) jours. Tous les patients ont eu une prise de greffe, la survie au 100^{ème} jour a été de 100% et la survie sans récurrence au 100^{ème} jour de 88%.

Etude 2

Etude ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement à forte dose de busulfan par voie injectable suivi de cyclophosphamide dans la transplantation allogénique de cellules souches de moelle osseuse et de sang périphérique chez 61 patients atteint d'hémopathie maligne.

La méthode et les critères d'évaluation ont été les mêmes que ceux de l'étude précédente.

Résultats :

Le traitement par 16 doses de busulfan IV a été myéloablatif chez tous les patients. Le temps médian de prise de greffe a été de 13 (9 – 29) jours chez les 60 patients greffés (un patient est décédé avant la prise de greffe).

Après 100 jours post greffe, les taux de mortalité totale étaient de 13% (8/61) et les taux de mortalité non liée à la maladie étaient de 10% (6/61).

3.2 Tolérance :

Les effets indésirables graves observés au cours des 2 études ci-dessus ont été les suivants :

Effets indésirables graves	J-7 avant à J+28 après greffe	J+29 avant à J+100 après greffe
infections	11	15
Toxicité hépatique :	9	0
- MVO*	5	0
- Elévation bilirubine et SGPT	4	0
Réaction du greffon contre l'hôte	1	3
Cystite hémorragique	2	3
Autres :		
Hémorragie alvéolaire	1	2
Hémorragie cérébrale	1	0
Hémorragie gastro-intestinale	0	1
Iléus	1	0
Thrombose	1	0
Obstruction urétérale avec hydronéphrose	0	1
Réaction allergique	1	0
Delirium	1	0
Arythmie	0	1
SDRA**	0	1
Hypotension	1	0
Insuffisance respiratoire	1	1
Total effets indésirables graves	31	28

* : maladie veino-occlusive (MVO)

** : syndrome de détresse respiratoire aigüe

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 des alternatives médicamenteuses dont la forme orale de busulfan et non médicamenteuse (irradiation corporelle totale) ;

Le niveau de service médical rendu par BUSILVEX est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Modérée (de niveau III) en termes d'amélioration de la tolérance par rapport à la forme orale.

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, 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 toléré que la voie orale, malgré le recul encore limité.

4.4. Population cible

La population cible est estimée à partir des données de l'établissement français des greffes (rapport d'activité 2001).

Autogreffes

Environ 2 800 autogreffes ont été réalisées avec un traitement myéloablatif chez l'adulte, dont 91% ont concerné une pathologie hématologique.

En conséquence, le nombre d'autogreffes avec un conditionnement par BUSILVEX serait chaque année de l'ordre de 3 000 dont environ 2 700 en hématologie.

Allogreffes

Environ 630 allogreffes ont été réalisées chez l'adulte. Un conditionnement myéloablatif a été utilisé dans 72,4% des cas et il s'est agi d'une pathologie hématologique dans 80% des cas.

En conséquence, le nombre d'allogreffes avec un conditionnement par BUSILVEX serait chaque année de l'ordre de 500 dont environ 400 en pathologie hématologique.

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.

La Commission souhaite être informée des résultats des études réalisées avec BUSILVEX en pédiatrie et des données de pharmacovigilance.